






# PROCESS FOR MANUFACTURE OF PSEUDOTRISACCHARIDES

A2

Patent number: JP52000244  
Publication date: 1977-01-05  
Inventor: PIITAA JIYON RABURU DANIERUSU  
Applicant: SCHERICO LTD  
Classification:  
- international: **C07H15/234; C07H15/236; C07H15/00; (IPC1-7):**  
A61K31/71; C07H1/00; C07H15/22  
- european: C07H15/234K2; C07H15/236; C07H15/236K  
Application number: JP19750141053 19751125  
Priority number(s): US19740528592 19741129; US19740528593 19741129;  
US19750611289 19750908; US19750611290 19750908

Also published as:

 NL7513737 (A)  
 LU73887 (A)  
 GB1528930 (A)  
 FR2292482 (A1)  
 ES442989 (A)

more >>

Report a data error he

Abstract not available for JP52000244

Abstract of corresponding document: **GB1528930**

5-Epiderivatives of the 4,6-di-O-(aminoglycosyl)-2-deoxystreptamines gentamicin A, gentamicin B, gentamicin B1, gentamicin C1, gentamicin C1a, gentamicin C2, gentamicin C2a, gentamicin C2b, gentamicin X2, tobramycin, verdamicin, kanamycin A, kanamycin B, 3',4'-dideoxykanamycin B, antibiotic G-52, antibiotic 66-40B, antibiotic 66-40D, antibiotic G-418, antibiotic JI-20A, antibiotic JI-20B and sisomicin and the corresponding 1-N-alkyl derivatives are obtained by reacting the above 4,6-di-O-(aminoglycosyl)-2-deoxystreptamines which have a hydrocarbon-sulphonyloxy group in position 5 with dimethylformamide at 80 - 155 DEG C, preferably in the presence of a tetraalkylammonium alkanoate. A the amino and hydroxyl groups not involved in the reaction are protected. The final products with antibiot activity are obtained in good yields in the process.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

## 優先權主張

2000年6月 2000年6月  
(4000円)

特 許 願 (特許法第 38 条九ノシ書の規定による特許出願)

昭和50年11月25日

特許庁長官 齋藤 英雄 殿

## 1. 発明の名称

ルイ セイゾウホウ  
ブソイドトリサツカロイド類の製造法

## 2. 特許請求の範囲に記載された発明の数

4

### 3. 発 明 者

住 所 アメリカ合衆国ニュージャージー州セダー・  
グローブ、ロックリッジ・プレイス 11 番

氏 名 ピーター・ジョン・ラブル・ダニエルズ

#### 4. 特許出願人

住 所 スイス国ルセルネ、トプフェルシュトラッセ 5番

名 称 シェリコ・リミテッド

代表者 フリッツ・アントニー

同・ローズマリー・アイセンリング

国籍 スイス国

## 5. 代理人

住所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大手町ビル206号室  
電話 東京(270) 6641番(大代表)  
氏名 (2770) 井理士 湯 淺 恭 三郎  
50 141053 (外2名)

氏 名 (2770) 井理士 湯 淺 恭 三  
50 141053 (外2名)

⑪特開昭 52-244

④③公開日 昭52.(1977) 1. 5

②①特願昭 50-141053

②出願日 昭50. (1975) 11. 25

審查請求 未請求 (全93頁)

室内整理番号

7457 43

6617 44

5921 44

⑤②日本分類

16 C842

30 G18

30 H612

⑤ Int. Cl<sup>2</sup>.

C07H 15/22

срѣд 1/00

AB/K 21/71

明 建 書

### 1.〔発明の名称〕

ブソイドトリサツカロイド類の製造法

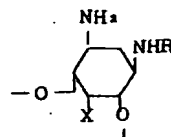
## 2〔特許請求の範囲〕

(1) 4,6 - ジ - O - ( アミノグリコシル ) - 2 -  
 - デオキシストレブタミン類であるゲンタマイシン  
 ( gentamicin ) A , ゲンタマイシン ( genta-  
 micin ) B , ゲンタマイシン ( gentamicin ) B<sub>1</sub> ,  
 ゲンタマイシン ( gentamicin ) C<sub>1</sub> , ゲンタマイシ  
 ン ( gentamicin ) C<sub>1a</sub> , ゲンタマイシン ( genta-  
 micin ) C<sub>2</sub> , ゲンタマイシン ( gentamicin ) C<sub>2a</sub> ,  
 ゲンタマイシン ( gentamicin ) C<sub>2b</sub> , ゲンタマ  
 イシン ( gentamicin ) X<sub>2</sub> , トブラマイシン  
 ( tobramycin ) , ペルダマイシン ( pectamicin ) ,  
 カナマイシン ( kanamycin ) A , カナマイシン

(kanamycin) B, 3', 4' -ジデオキシカナマイシン (3', 4' -di-deoxykanamycin) B.

抗生物質 (Antibiotic) G-52. 抗生物質 (Antibiotic) 66-40B. 抗生物質 (Antibiotic) 66-40D. 抗生物質 (Antibiotic) G-41B. 抗生物質 (Antibiotic) JI-20A. 抗生物質 (Antibiotic) JI-20B 及びシソマイシン (sisomicin) の誘導体で、その 2-デオキシストレブタミン部分が、

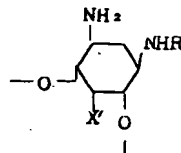
式



[式中、Rは水素または $-CH_2Y$ 基(式中、Yは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、

アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、アミノヒドロキシアルキル、N-アルキルアミノヒドロキシアルキル、フェニル、ベンジルまたはトリルであり、該脂肪族残基は7個以下の炭素原子を有し、かつ、アミノ及びヒドロキシで置換されている場合は異なる炭素原子上で置換されている。)であり、そしてXはヒドロキシ、アジドまたはアミノであり、かつシソマイシン誘導体の場合は置換基XはRが-CH<sub>2</sub>Y基であるときにはアジドまたはアミノである。)で表わされる1,3-ジ-アミノシクリトールによつて置換された前記誘導体、及びその薬学的に適当な緩付加塩の製造方法において、上記の4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類中の1個の誘導体で、その2-デオキシストレブタミ

ン部分が、式、

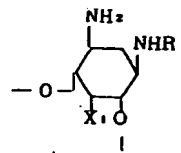


(式中、Rは上記と同一の意義を有し、そしてX'はヒドロキシまたはアジドである。)で表わされる1,3-ジ-アミノシクリトールによつて置換され、かつ5位を除き全ての位置でN基及びO基が保護されている化合物から保護基を除去し、置換基Xがアミノである4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミンの誘導体を所望する場合には、保護基の除去の前後いずれかで5位のアジド基の還元を行ない、かつ、所望の場合には、Rが水素である化合物をアルキル化することによりRが-CH<sub>2</sub>Y基(式中、Yは上

記と同一の意義を有する。)である化合物を得、次いでその誘導体化合物をそのまままたは薬学的に適当な緩付加塩として単離することを特徴とする前記製造方法。

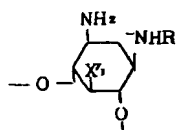
(2) 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類であるゲンタマイシン(gentamicin)A、ゲンタマイシン(gentamicin)B、ゲンタマイシン(gentamicin)B<sub>1</sub>、ゲンタマイシン(gentamicin)C<sub>1</sub>、ゲンタマイシン(gentamicin)C<sub>1a</sub>、ゲンタマイシン(gentamicin)C<sub>2</sub>、ゲンタマイシン(gentamicin)C<sub>2a</sub>、ゲンタマイシン(gentamicin)C<sub>2b</sub>、ゲンタマイシン(gentamicin)X<sub>2</sub>、トブラマイシン(tobramycin)、ベルダマイシン(verdamycin)、カナマイシン(kanamycin)A、カナマイシン(kanamycin)B、

3',4'-ジデオキシカナマイシン(3',4'-dideoxy-kanamycin)B、抗生物質(Antibiotic)G-52、抗生物質(Antibiotic)66-40B、抗生物質(Antibiotic)66-40D、抗生物質(Antibiotic)G-418、抗生物質(Antibiotic)JI-20A、抗生物質(Antibiotic)JI-20B及びシソマイシン(sisomicin)の誘導体で、その2-デオキシストレブタミン部分が、式、



[式中、Rは水素または-CH<sub>2</sub>Y(式中、Yは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、ア

ミノヒドロキシアルキル、N-アルキルアミノヒドロキシアルキル、フェニル、ベンジルまたはトリルであり、該脂肪族残基は7個以下の炭素原子を有し、かつアミノ及びヒドロキシで置換されている場合は異なる炭素原子上で置換されている。)であり、そしてX<sub>1</sub>はヒドロキシである。)で表わされる1,3-ジ-アミノシクリトールによつて置換された前記誘導体、及びその薬学的に適当な酸付加塩の製造方法において上記の4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類中の1個の誘導体で、その2-デオキシストレブタミン部分が、式、

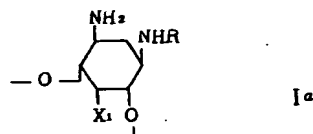


方法。

(3) 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類であるゲンタマイシン(gentamicin)A, ゲンタマイシン(gentamicin)B, ゲンタマイシン(gentamicin)B<sub>1</sub>, ゲンタマイシン(gentamicin)C<sub>1</sub>, ゲンタマイシン(gentamicin)C<sub>1a</sub>, ゲンタマイシン(gentamicin)C<sub>2</sub>, ゲンタマイシン(gentamicin)C<sub>2a</sub>, ゲンタマイシン(gentamicin)C<sub>2b</sub>, ゲンタマイシン(gentamicin)X<sub>2</sub>, トブラマイシン(tobramycin), ペルダマイシン(verdamycin), カナマイシン(kanamycin)A, カナマイシン(kanamycin)B, 3',4'-ジ-デオキシカナマイシン(3',4'-di-deoxykanamycin)B, 抗生物質(Antibiotic)G-52, 抗生物質(Antibiotic)66-40B,

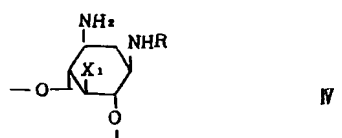
特開 昭52-244(3)  
(式中、Rは上記と同一の意義を有し、そしてX<sub>1</sub>は非置換または置換の炭化水素-スルホニルオキシである。)で表わされる1,3-ジ-アミノシクリトールによつて置換され、かつ4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン誘導体のヒドロキシ及びアミノ基が遊元的分解または塩基性もしくは弱酸性加水分解を受けやすい基により保護されている化合物を約80~155℃の温度でジメチルホルムアミドで処理し、得られた化合物中の保護基を除去し、次いで所望ならば、Rが水素である化合物をアルキル化することにより、Rが-CH<sub>2</sub>Y基(式中、Yは上記と同一の意義を有する。)である化合物を得、この誘導体化合物をそのまままたは薬学的に適当な酸付加塩として単離することを特徴とする前記製造

抗生物質(Antibiotic)66-40D, 抗生物質(Antibiotic)G-418, 抗生物質(Antibiotic)JI-20A, 抗生物質(Antibiotic)JI-20B及びシソマイシン(sisomicin)の誘導体で、その2-デオキシストレブタミン部分が、式、



(式中、Rは水素または-CH<sub>2</sub>Y基(式中、Yは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、アミノヒドロキシアルキル、N-アルキルアミノヒドロキシアルキル、フェニル、ベンジルまたはトリルであり、該脂肪族残基は7個以下の炭素原

子を有し、かつアミノ及びヒドロキシで置換されている場合は異なる炭素原子上で置換されている。)であり、そしてX<sub>1</sub>はヒドロキシである。)で表わされる1,3-ジ-アミノシクリトールによつて置換された前記誘導体、及びその薬学的に適当な酸付加塩の製造方法において、上記の4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプトアミン類中の1個の誘導体で、その2-デオキシストレプトアミン部分が、式、



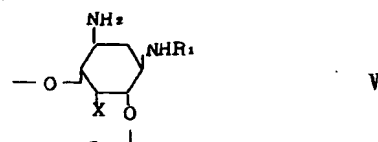
(式中、R及びX<sub>1</sub>は上記と同一の意義を有する。)で表される1,3-ジ-アミノシクリトールによつて置換され、かつ4,6-ジ-O-(アミノグリコ

-デオキシストレプトアミン類であるゲンタマイシン(gentamicin)A、ゲンタマイシン(gentamicin)B、ゲンタマイシン(gentamicin)B<sub>1</sub>、ゲンタマイシン(gentamicin)C<sub>1</sub>、ゲンタマイシン(gentamicin)C<sub>1a</sub>、ゲンタマイシン(gentamicin)C<sub>2</sub>、ゲンタマイシン(gentamicin)C<sub>2a</sub>、ゲンタマイシン(gentamicin)C<sub>2b</sub>、ゲンタマイシン(gentamicin)X<sub>1</sub>、トブラマイシン(tobramycin)、ベルダマイシン(verdamycin)、カナマイシン(kanamycin)A、カナマイシン(kanamycin)B、3',4'-ジデオキシカナマイシン(3',4'-dideoxykanamycin)B、抗生物質(Antibiotic)G-52、抗生物質(Antibiotic)66-40B、抗生物質(Antibiotic)66-40D、抗生物質(Antibiotic)G-41B、抗生物質(Antibiotic)JI-

特開 昭52-244(4)  
シル)-2-デオキシストレプトアミン誘導体の5  
-ヒドロキシ基以外のアミノ及びヒドロキシ基が  
還元的分解または塩基性もしくは弱酸性加水分解  
を受けやすい基により保護されている化合物を酸  
化剤と反応させ、得られたN-保護-O-保護-  
デヒドロ-4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-  
2-デオキシストレプトアミンをアルカリ金属ホ  
ウ水素化合物と反応させ、得られた生成物中の保護  
基を除き、次いで所望ならば、Rが水素である化  
合物をアルキル化することによりRが-CH<sub>2</sub>Y基  
(式中、Yは上記と同一の意義を有する。)であ  
る化合物を得、この誘導体化合物をそのままた  
は薬学的に適当な酸付加塩として単離することを  
特徴とする前記製造方法。

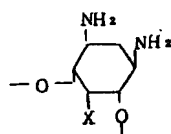
(4) 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2

20A、抗生物質(Antibiotic)JI-20B及びシ  
ソマイシン(sisomicin)の誘導体で、その2-  
デオキシストレプトアミン部分が、式、



(式中、R<sub>1</sub>は-C(=O)-Y基(式中、Yは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、アミノヒドロキシアルキル、N-アルキルアミノヒドロキシアルキル、フェニル、ベンジルまたはトリルであり、該脂肪族残基は7個以下の炭素原子を有し、かつアミノ及びヒドロキシで置換されている場合は異なる炭素原子上で置換されている。)であり、そ

してXはヒドロキシ、アジドまたはアミノであり、かつシソマイシン (sisomicin) の誘導体の場合は置換基Xはアジドまたはアミノである。]で表わされる1,3-ジ-アミノシクリトールによつて置換された前記誘導体及びその薬学的に適当な塩付加塩の製造方法において上記の4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類中の1個の誘導体で、その2-デオキシストレブタミン部分が、式、



VI

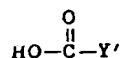
(式中、Xは上記と同一の意義を有する。)で表わされる1,3-ジ-アミノシクリトールによつて置換され、かつ1位以外の任意の位置にアミノ保

更に詳しくは本発明はゲンタマイシン (gentamicin) 類、シソマイシン (sisomicin)、ベルダマイシン (verdamicin)、トブラマイシン (tobramycin)、カナマイシン (kanamycin) 類、抗生物質 (Antibiotic) G-418, 66-40B, 66-40D, JI-20A, JI-20B 及び G-52 等の4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン抗菌剤の5-エビー、5-エビーアミノ-5-デオキシ及び5-エビーアジド-5-デオキシ誘導体及びそれらの1-N-アルキル誘導体に関する。

本技術分野で知られているものは4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-1,3-ジアミノサイクリトール類として化学的に分類される広汎スペクトル抗菌剤である。この群で重要な抗菌剤はアミ

特開 昭52-244 (5)

ノサイクリトールが2-デオキシストレブタミン



(式中、Y'は上記のYについてと同一の意義を有し、かつ存在する任意のアミノまたはヒドロキシ基は保護されていてもよい。)で表わされる酸(カルボジイミドの存在下)及び該酸の反応性誘導体から選ばれたアシル化剤で処理し、次いで必要ならば分子中に存在する全ての保護基を除去した後、目的とする誘導体化合物をそのまままたは塩付加塩として単離することを特徴とする前記製造方法。

### 3. [ 発明の詳細な説明 ]

本発明はブソイドトリサッカロイド類、その製造法、抗菌剤としてそれらを用いるための薬学的処方及びその方法に関する。

ノサイクリトールが2-デオキシストレブタミンである化合物である。4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類中で特に重要な抗菌剤は6-位のアミノグリコシル基がガロサミル残基である化合物である。4-O-アミノグリコシル-6-O-ガロサミル-2-デオキシストレブタミン類の分類中にはゲルタマイシンB, B1, C1, C1a, C2, C2a, C2b 及びX2、ベルダマイシン、シソマイシン、抗生物質G-418、抗生物質G-52、抗生物質JI-20A及び抗生物質JI-20Bのような抗菌剤が含まれる。

また本技術分野では上記の4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-1,3-ジアミノサイクリトール類の1-N-アルキル誘導体で通常広汎スペク

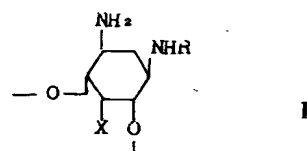
トル抗菌活性を呈し、かつ1-N-非置換抗菌剤に対して抗力のある細菌に対し高い活性を有する化合物も知られている。

本発明による新規なブノイドトリサッカロイド類は4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類であるゲンタマイシンA, ゲンタマイシンB, ゲンタマイシンB<sub>1</sub>, ゲンタマイシンC<sub>1</sub>, ゲンタマイシンC<sub>1a</sub>, ゲンタマイシンC<sub>2</sub>, ゲンタマイシンC<sub>2a</sub>, ゲンタマイシンC<sub>2b</sub>, ゲンタマイシンX<sub>2</sub>, トブラマイシン, ペルダマイシン, カナマイシンA, カナマイシンB, 3',4'-ジデオキシカナマイシンB, 抗生物質G-52, 抗生物質66-40B, 抗生物質66-40D, 抗生物質G-418, 抗生物質JI-20A, 抗生物質JI-20B 及びシソマイシンの誘導体でその2-

基Xはアジドまたはアミノ基である。]で表わされる1,3-ジ-O-アミノシクリトールによつて置換された前記誘導体及びその薬学的に適当な酸付加塩である。

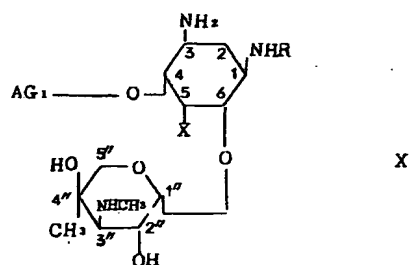
本発明による特に有用な抗菌剤は6-位のアミノグリコシド残基がガロサミニルである4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類の誘導体である。本発明による4-O-アミノグリコシル-6-O-ガロサミニル-2-デオキシストレブタミン類の典型的な誘導体は、ゲンタマイシンB, ゲンタマイシンB<sub>1</sub>, ゲンタマイシンC<sub>1</sub>, ゲンタマイシンC<sub>1a</sub>, ゲンタマイシンC<sub>2</sub>, ゲンタマイシンC<sub>2a</sub>, ゲンタマイシンC<sub>2b</sub>, ゲンタマイシンX<sub>2</sub>, シソマイシン, ペルダマイシン, 抗生物質G-418, 抗生物質JI-20A,

デオキシストレブタミン部分が、式、

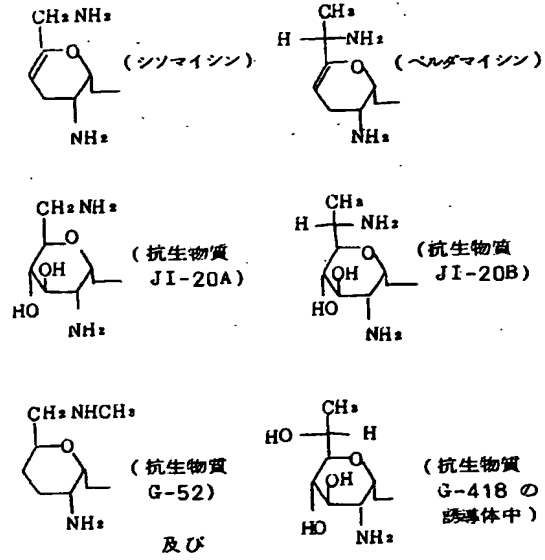
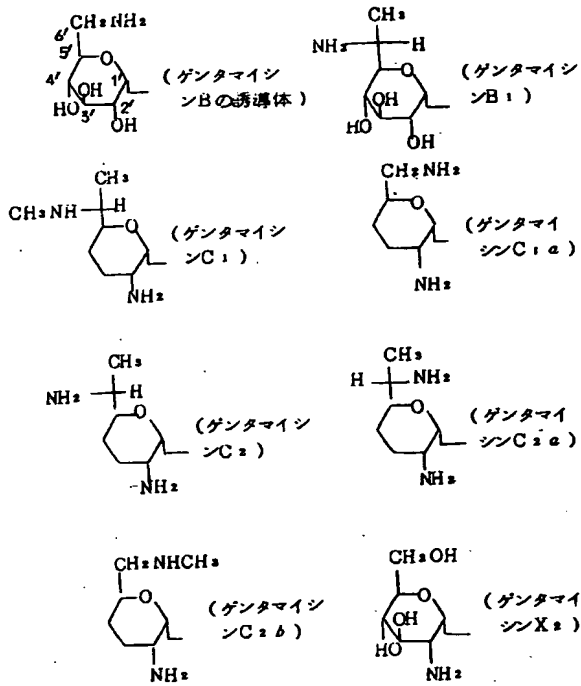


〔式中、Rは水素または-CH<sub>2</sub>Y基(式中Yは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、アミノヒドロキシアルキル、N-アルキルアミノヒドロキシアルキル、フェニル、ベンジルまたはトリルであり、該脂肪族残基は7個までの炭素原子を有し、かつアミノ及びヒドロキシで置換されている場合は異なる炭素原子上で置換されている。)であり、そしてXはヒドロキシ、アジドまたはアミノであり、かつシソマイシン誘導体の場合は置換

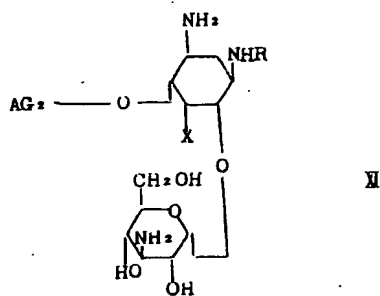
抗生物質JI-20B 及び抗生物質G-52の誘導体であり、これらの化合物は下記の構造式Xにより表わされるものである。



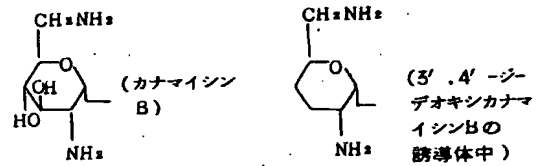
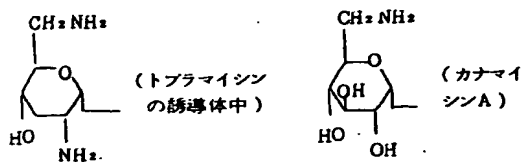
〔式中、X及びRは上記の式Iにおけると同一の意義を有し、AG<sub>1</sub>は下記の群から選ばれたアミノグリコシル官能基である。



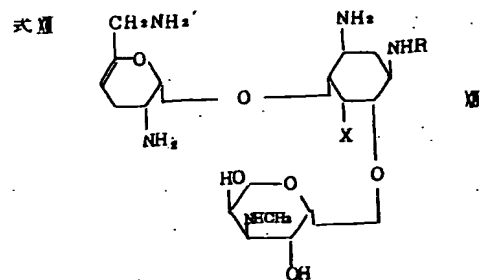
本発明によるその他の有用な4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類としては式Ⅱ。



〔式中、X及びRは上記の式Iにおけると同一の意義を有し、AGは下配の群から選ばれるアミノグリコシル官能基である。〕



で表わされるトブラマイシン、カナマイシンA、カナマイシンB及び3',4'-ジデオキシカナマイシンBの誘導体；

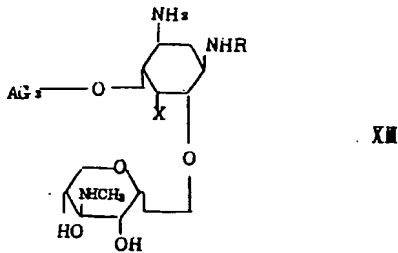


〔式中、X及びRは上記の式Iにおけると同一の意義を有する。〕で表わされる抗生物質66-40D

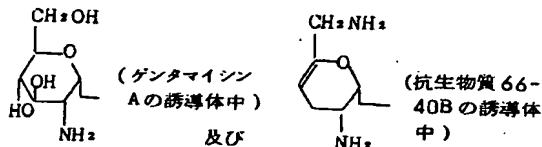


の誘導体及び

式ⅩⅢ



〔式中X及びRは上記の式Ⅰにおけると同一の意義を有し、AGは下記の群から選ばれたアミノグリコシル官能基である。〕



で表わされるゲンタマイシンA及び抗生物質66-

40B の誘導体が含まれる。

式Ⅰまたは式Ⅹ～ⅩⅢ で表わされた本発明による4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミン誘導体は白色の無定形粉末が特徴である。

また本発明における物質組成物の観点に入るものとしては上述の4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミンの誘導体の薬学的に適当な酸付加塩があり、この塩は例えば遊離塩基を適当な酸で通常約pH 5まで中和することのような公知の方法により製造できる。この目的に適する酸は塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等である。4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミン類の誘導体の酸付加塩の物理的実体は水に溶解し、ほとんどの極性

及び非極性有機溶媒に溶解しない白色固体により特徴付けられる。

式Ⅹ～ⅩⅢにより表わされるような本発明による化合物、特に6-O-アミノグリコシルが6-O-ガラサミルである化合物及びその無毒で薬学的に適当な酸付加塩は通常広汎スペクトル抗菌活性を呈し、親抗生物質に比べ改善された抗菌スペクトルを有する。

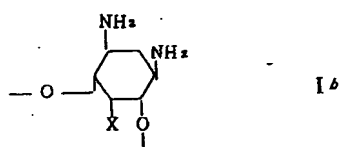
-CH2Y基として考えられる置換基にはエチル、n-プロピル、n-ブチル、β-メチルプロピル、n-ペンチル、β-メチルブチル、γ-メチルブチル及びβ、β-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、δ-メチルペンチル、β-エチルブチル、γ-エチルブチル、n-ヘプチル、ε-メチルヘプチル、β-エチルペンチル、γ-エチルペンチル、

δ-エチルペンチル、γ-プロピルブチル、n-オクチル、i-オクチル、β-エチルヘキシル、δ-エチルヘキシル、ε-エチルヘキシル、β-プロピルペンチル、γ-プロピルペンチルのような直鎖状及び分枝状アルキル基；β-プロベニル、β-メチルプロベニル、β-ブテニル、β-メチル-β-ブテニル、β-エチル-β-ヘキセニルのようなアルケニル基；シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル及びシクロペンチルエチルのような環状基；o-, m-, p-メチルベンジルのような芳香族基；β-ε-ドロキシエチル、ε-ヒドロキシペンチル、β-ヒドロキシ-γ-メチルブチル、β-ヒドロキシ-β-メチルプロピル、δ-ヒドロキシブチル、β-ヒドロキシプロピル、γ-ヒドロキシプロ

ビル、 $\omega$ -ヒドロキジオクテル、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\delta$ -ペンテニルのようなヒドロキシ置換された直鎖状及び分枝状アルキル基； $\epsilon$ -アミノペンチル、 $\beta$ -アミノプロビル、 $\gamma$ -アミノプロビル、 $\delta$ -アミノブチル、 $\beta$ -アミノ- $\gamma$ -メチルブチル及び $\omega$ -アミノオクテルのようなアミノ置換された直鎖状及び分枝状アルキル基及びそのN-エチル、N-メチル及びN-プロビル誘導体のようなモノ-N-アルキル誘導体、例えば、 $\epsilon$ -メチルアミノペンチル、 $\beta$ -メチルアミノプロビル、 $\beta$ -エチルアミノプロビル、 $\delta$ -メチルアミノブチル、 $\beta$ -メチルアミノ- $\gamma$ -メチルブチル及び $\omega$ -メチルアミノブチル； $\beta$ -ヒドロキシ- $\epsilon$ -アミノペンチル、 $\gamma$ -ヒドロキシ- $\gamma$ -メチル- $\delta$ -アミノブチル、 $\alpha$ - $\beta$ -ヒドロキシ- $\delta$ -ア

ミノブチル、 $\alpha$ - $\beta$ -ヒドロキシ- $\gamma$ -アミノプロビル及び $\alpha$ - $\beta$ -ヒドロキシ- $\beta$ -メチル- $\gamma$ -アミノプロビルのようなアミノ及びヒドロキシ置換された直鎖状及び分枝状アルキル基及びそのモノ-N-アルキル誘導体、例えば $\beta$ -ヒドロキシ- $\epsilon$ -メチルアミノペンチル、 $\gamma$ -ヒドロキシ- $\gamma$ -メチル- $\delta$ -メチルアミノブチル、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\delta$ -メチルアミノブチル、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\gamma$ -エチルアミノプロビル及び $\beta$ -ヒドロキシ- $\beta$ -メチル- $\gamma$ -メチルアミノプロビルが含まれる。

本発明による化合物はまた上述の4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類の誘導体で、かつその2-デオキシストレブタミン部分が、式、



〔式中、Xはアジドもしくはアミノかまたは（シソマイシンの場合を除き）ヒドロキシである。）で表わされるか、または2-デオキシストレブタミン部分は式I（式中Rは-CH<sub>2</sub>Y基（但しYは上記と同一の意義を有する。）で表わされる1,3-ジ-アミノシクリトールによつて置換され、Xはアジドもしくはアミノかまたは（シソマイシンの場合を除き）ヒドロキシである。）で表わされる1,3-ジ-アミノシクリトールによつて置換され、えられた前記誘導体及びその薬学的に適当な酸付加塩である。

好ましい1群の化合物において式I及び式X中

のRは水素または4個までの炭素原子（特に2〜4個の炭素原子）を有するアルキルであり、水素及びエチルが最も好ましくプロビルもまた好ましい。

特に好ましい1群の化合物には4-O-アミノグリコシル-6-O-ガロサミニル-2-デオキシストレブタミン類であるゲンタマイシンC<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1a</sub>、ベルダマイシン及びシソマイシン（但し、式I中Rは水素であり、Xはアジドまたはアミノである。）の誘導体及びその薬学的に適当な酸付加塩である。

その他にも特に好ましい1群の化合物として4-O-アミノグリコシル-6-O-ガロサミニル-2-デオキシストレブタミン類であるゲンタマイシンC<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1a</sub>、ゲンタマイシン

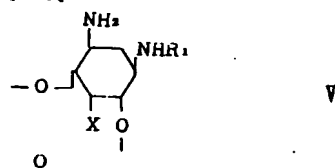
C<sub>2</sub>, ペルダマイシン及び抗生物質G-418(但し、式I中Rはエチルまたは水素であり、Xはヒドロキシである。)の誘導体及びその薬学的に適当な酸付加塩である。

その他の生成物の観点において本発明は、4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプトタミン類であるゲンタマイシンA、ゲンタマイシンB、ゲンタマイシンB<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1a</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2a</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2b</sub>、ゲンタマイシンX<sub>2</sub>、トブラマイシン、ペルダマイシン、カナマイシンA、カナマイシンB、3',4'-ジデオキシカナマイシンB、抗生物質G-52、抗生物質66-40B、抗生物質66-40D、抗生物質G-418、抗生物質JI-20A、抗生物質JI-20B及びシソ

り、かつシソマイシンの誘導体の場合は置換基Xはアジドまたはアミノである。)で表わされる、1,3-ジアミノシクリトールによつて置換された前記誘導体、及びその薬学的に適当な酸付加塩に関する。

これらの1-N-アシル化合物は1位のアミノ基がアシル化されているという点においてのみ式I(または式X~XII)の化合物と異なる。これらは、Rが-CH<sub>2</sub>-Y基である式Iの誘導体を製造するための中間体であるのみならず、それ自体で広汎スペクトル抗菌活性を呈するという点でも重要であり、特に1-N-アセチル、1-N-( $\alpha$ -4-アミノ-2-ヒドロキシブチル)及び1-N-( $\alpha$ -3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオン)誘導体が有用な化合物である。1-N-ア

特開 昭52-244 (Iii)  
マイシンの誘導体で、その2-デオキシストレプトタミン部分が、式、



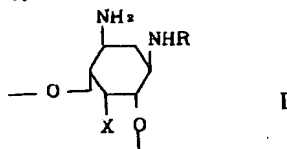
[式中、R<sub>1</sub>は-C(=O)-Y基(式中、Yは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、アミノヒドロキシアルキル、N-アルキルアミノヒドロキシアルキル、フェニル、ベンジルまたはトリルであり、脂肪族炭素は7個までの炭素原子を有し、かつアミノ及びヒドロキシで置換されている場合は異なる炭素原子上で置換されている。)であり、そしてXはヒドロキシ、アジドまたはアミノであ

セチル化合物の薬学的に適当な酸付加塩、例えば塩酸、硫酸、リン酸、プロピオン酸、マレイン酸、フェニル酢酸を用いて製造したものも本発明に含まれる。

これらの塩は遊離塩基を水に溶解し、この抗菌剤溶液をpH4に調整し、得られた溶液を凝縮化することにより製造できる。

本発明方法において、4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプトタミン類であるゲンタマイシンA、ゲンタマイシンB、ゲンタマイシンB<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1a</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2a</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2b</sub>、ゲンタマイシンX<sub>2</sub>、トブラマイシン、ペルダマイシン、カナマイシンA、カナマイシンB、3',4'-ジデオキシカナマイシン

B, 抗生物質 G-52, 抗生物質 66-40B, 抗生物質 66-40D, 抗生物質 G-418, 抗生物質 JI-20A, 抗生物質 JI-20B 及びシノマイシンの誘導体でその 2-デオキシストレブタミン部分が、式、



〔式中、R は水素または  $-\text{CH}_2\text{Y}$  基（式中、Y は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、アミノヒドロキシアルキル、N-アルキルアミノヒドロキシアルキル、フェニル、ベンジルまたはトリルであり、酸脂肪酸残基は 7 個までの炭素原

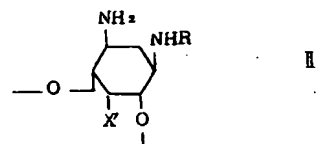
かつ 5 位以外の全ての位置で全ての N 基及び O 基が保護されている化合物から保護基を除去し、置換基 X がアミノ基である 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミンの誘導体を所望する場合には、保護基の除去の前後いずれかで 5 位のアジド基の還元を行ない、次いで所望の場合には R が水素である化合物をアルキル化することにより R が  $-\text{CH}_2\text{Y}$  基（式中、Y は上記と同一の意義を有する。）である化合物を得、次いでその誘導体化合物をそのまままたは薬学的に適当な酸付加塩として単離することにより製造される。

保護基の除去及びアジド基のアミノ基への還元は本技術分野で知られた方法に従って行なわれる。

明らかに、5-エビ-アジド基を有する最終化

特開 昭52-244 (II)

子を有し、かつアミノ及びヒドロキシで置換されている場合は異なる炭素原子上で置換されている。）であり、そして X はヒドロキシ、アジドまたはアミノである。〕で表わされる 1,3-ジアミノシクリトールによつて置換された前記誘導体及びその薬学的に適当な酸付加塩は、上記の 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類中の 1 個の誘導体で、その 2-デオキシストレブタミン部分が、式、



（式中、R は上記と同一の意義を有し、そして X' はヒドロキシまたはアジドである。）で表わされる 1,3-ジアミノシクリトールによつて置換され、

化合物を所望する場合は保護基はその除去に用いられる反応条件がアジド基を損わないものでなければならない。従つて、最終化合物中にアジド基を所望する場合は N-及び O-保護基は通常塩基性もしくは弱酸性加水分解により容易に分解されるものではなければならない。この場合、保護基の除去は 1,3-ジアミノシクリトール部分が式 II で表わされ、X' がアジドである化合物を高温で塩基水溶液で処理することにより、そしてアセタールもしくはケタールが存在する場合は弱酸水溶液で処理することにより達成できる。

X がヒドロキシまたはアミノである最終化合物を所望する場合は、各々 X がヒドロキシまたはアジドである出発化合物を用いる。この場合もやはり保護基が存在してもよく、この除去は還元的分

解により有利に行なわれる。

例えば、1,3-ジアミノシクリトール部分が式Ⅱで表わされ、全てのO-及びN-保護基が塩基による分解を受けやすい5-エビ-アジド-5-デオキシ中間体（例えば、1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-2''-O-ベンゾイル-3''-4''-N,O-カルボニルシソマイシン）において、これを100℃で水酸化ナトリウム水溶液で処理することにより本発明による抗菌活性のある5-エビ-アジド-5-デオキシアミノグリコシド（例えば、5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン）が生成される。5-エビ-アジド-5-デオキシ-ベル-N-及びO-保護中間体が酸により開裂するアセタール及びケタール官能基をも

る出発化合物から保護基を除去し、アジド基をアミノ基に変える。アジド基の変換は普通接触水素によつても液体アンモニア中アルカリ金属によつても達成される。

接触水素はゲンタマイシンA,B,B<sub>1</sub>,C<sub>1</sub>,C<sub>1a</sub>,C<sub>2</sub>,C<sub>2a</sub>,C<sub>2b</sub>,及びX<sub>2</sub>,トブラマイシン,カナマイシンA及びB,3',4'-ジデオキシカナマイシンB及び抗生物質G-418,J I-20A及びJ I-20Bの5-エビ-アジド-5-デオキシ-O-及びN-保護誘導体のような不飽和のない5-エビ-アジド-4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2,5-ジデオキシストレプタミン-N-保護-O-保護中間体を還元するのに好ましい。一方、シソマイシン,ベルダマイシン,抗生物質G-52,66-40B,及び66-40Dの誘導体

特開 昭52-244(12)

有しているとき（例えば1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-3',4'-O-ベンジリデン-2''-O-ベンゾイル-3'',4''-N,O-カルボニル-抗生物質J I-20Aにおける場合）、上述のように塩基で処理した後、得られた生成物を弱酸水溶液で処理し、次いで弱酸水溶液混合物を弱塩基（例えば、水酸化アンモニウム水溶液）で中和する。得られた生成物を公知の方法、通常はクロマトグラフィーにより、精製すると、本発明により抗菌活性のある5-エビ-アジド-5-デオキシアミノグリコシド抗菌剤（例えば、5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質J I-20A）が得られる。

分子中に5-エビ-アミノ基を有する最終化合物を所望する場合は、5-エビ-アジド基を有す

におけるように二重結合が存在する5-エビ-アジド-N-保護-O-保護-4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2,5-ジデオキシストレプタミン中間体を還元するときは二重結合の還元を避けるために液体アンモニア中、アルカリ金属による還元が好ましい。

5-エビ-アジド-5-デオキシ中間体を接触水素するに際し、最も用いられる触媒は白金、パラジウム及び最も好ましくはパラジウム担持木炭である。

水素は通常室温で低級アルカン酸、好ましくは酢酸中に行なうが、低級アルカノールのような他の溶媒を用いてもよい。水素は水素圧の低下が認められなくなるまで続け、かくして生成した5-エビ-アミノ-5-デオキシ誘導体は通常蒸留の

ような溶媒除去により分離し、次いで、もし必要ならばかくして生成した5-エビ-アミノ-5-デオキシ体残基を塩基及び酸で処理することにより残存する全てのN-保護基及びO-保護基を除去する。ベル-N-ベンジルオキシカルボニルアミノ保護基及び3'', 4''-N, O-カルボニル保護基を有する5-エビ-アジド-5-デオキシ中間体を用いて反応を行なうときはベンジルオキシカルボニル保護基は水素工程中で有利に除去され、得られた5-エビ-アミノ-5-デオキシ-2''-O-炭化水素-カルボニル-3'', 4''-N, O-カルボニル誘導体は、アシル残基を除去するために単に塩基（例えば、2N水酸化ナトリウム）で処理するだけでよい。得られた抗菌活性のある5-エビ-アミノ-5-デオキシアミノグリコシドは

で2N水酸化ナトリウムで処理し、次いで酢酸で中和し、全ての不溶分を分別し、反応溶液を少容量になるまで濃縮し、アンバーライト(Amberlite) IRC-50樹脂(H<sup>+</sup>形)でクロマトグラフィーを行ない、次いで水酸化アンモニウムで溶離し、この溶出液を濃液化することにより本発明の新規抗菌剤である5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC1aが得られる。

原料の5-エビ-アジド-5-デオキシ-ベル-N-保護-ベル-O-保護アミノグリコシド中の任意のアセタールまたはケタール保護基は水素及びそれにより得られた生成物を塩基で処理した後、弱酸水溶液、例えば希硫酸水溶液、またはトリフルオール酢酸、または通常酢酸のような希酢酸溶液で処理することにより除去できる。

次いで公知技術を用いて精製される。例えば、5-エビ-アジド-5-デオキシ-ベル-N-保護-ベル-O-保護中間体の水素を行なう典型的な方法では、この5-エビ-アジド-5-デオキシ中間体（例えば、1, 3, 2', 6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-2''-O-ベンゾイル-3'', 4''-N, O-カルボニルゲンタマイシンC1a）を酢酸に溶解し、室温で水素初期圧4気圧で30%パラジウム担持木炭触媒の存在下で水素する。水素圧の低下がもはや認められなくなつたら、触媒を分別し、溶媒を真空蒸留により除去し、5-エビ-アミノ-5-デオキシ-2''-O-ベンゾイル-3'', 4''-N, O-カルボニルゲンタマイシンC1aを含有する残基を得、これを高温（例えば100°C）

二重結合を有する5-エビ-アジド-5-デオキシ-ベル-N-保護-ベル-O-保護アミノグリコシドを液体アンモニア中アルカリ金属（例えば、カリウム、リチウム及び好ましくはナトリウム）で還元するときは、5-エビ-アジド-5-デオキシ中間体（例えば、1, 3, 2', 6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-2''-O-ベンゾイル-3'', 4''-N, O-カルボニルシソマイシン）を通常テトラヒドロフランのような共溶媒と液体アンモニアとの混合物に溶解し、そこにアルカリ金属（例えば、ナトリウム）を徐々に添加し、反応混合物を長時間攪拌する。アンモニアを蒸発させ、残存する全てのO-及びN-保護基を、水を反応混合物に添加して、水酸化ナトリウムを生成させ、高

温(例えば100℃)に加熱することにより除去する。得られた生成物の精製は通常クロマトグラフィ技術により行なわれ、かくして本発明による抗菌活性のある5-エビ-アミノ-5-デオキシ-アミノグリコシド、例えば5-エビ-アミノ-5-デオキシシソマイシンが得られる。

もし、最終化合物に5-エビ-アミノ基を有するものが所望の場合は、全ての保護基を除去することにより5-エビ-アジド基を有する対応する最終化合物を製造し、次いでこの5-エビ-アジド基を、上述したものと同様の条件を適用することにより5-エビ-アミノ基に変換することも可能である。

式ⅠにおいてXがヒドロキシである最終化合物が所望の場合は、式ⅡにおいてX'がヒドロキシ

任意のアミノ保護基が使用できるが、本発明方法の出発化合物に特に有用なアミノ保護基(後述する式XIV~XXI中で「Z」で表わされるもの)には低級アルコキシカルボニル類(好ましくは炭素原子8個までを有するもの、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロピルオキシカルボニル、i-プロピルオキシカルボニル、n-ブチルオキシカルボニル、i-ブチルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル等)、置換ベンジルオキシカルボニル(o, m及びp-メトキシベンジルオキシカルボニル等を含む)及び好ましくはベンジルオキシカルボニルが含まれる。好ましくは8個までの炭素原子を有する低級アルカノール類(例えばアセチル、プロピオニル、バレリル、カプリル)もまた有用なアミノ保護基(Z)

特開 昭52-244 (14)  
である出発化合物から、分子中に存在する保護基を除去する。保護基は塩基水溶液との反応により、あるいは還元的分解を受けやすい保護基が存在するときは還元剤(例えば、酸媒の存在下で水素または液体アンモニア中でアルカリ金属)との反応に続き塩基水溶液で処理することにより、次いでアセタールやケタールが存在するときは酸水溶液で処理することにより除去される。通常、反応条件は上記の5-エビ-アミノ誘導体が得られる場合に記載した条件と同一である。

上記方法における出発化合物で1,3-ジアミノシクリトール部分が式Ⅰを有し、かつ保護基を含有しているものは新規な化合物であり、一例として5-エビ-アジド(式Ⅰ中でX' = N<sub>3</sub>)化合物を用いて以下の通り記載できる。

であり、特に3'', 4''-N, O-カルボニル誘導体を形成しえない抗菌剤から誘導された化合物(例えば、ゲンタマイシンA及びカナマイシン類の誘導体のように6-O-ガラサミニル置換基を有さない化合物)に有用である。

上記のアミノ保護基は塩基(例えば、水酸化ナトリウム)で処理するか、またはベンジルオキシカルボニルの場合には、本技術分野で公知の還元的分解方法により除去できる。ベンジルオキシカルボニルは5-エビ-アジド-5-デオキシ-ベル-N-保護-ベル-O-保護中間体が酸媒(好ましくはパラジウム)の存在下水素によりまたは液体アンモニア中アルカリ金属(例えば、ナトリウムまたはカリウム)により処理されて本発明の5-エビ-アミノ-5-デオキシアミノグリコシ

ドを生成する還元条件下で除去されるので好ましいアミノ保護基である。上記に加え、ベンジルオキシカルボニルは本法の出発化合物にとつても好ましいアミノ保護基である。なぜなら、式Ⅴのアミノグリコシド類の6-O-ガラサミニル残基における3"及び4"の位置のようにアミノ官能基に隣接したヒドロキシ官能基を有しているアミノグリコシド類において、N-ベンジルオキシカルボニル誘導体（例えば、式Ⅴの化合物の3"-N-ベンジルオキシカルボニル誘導体）は塩基性条件（例えばジメチルホルムアミド中水酸化ナトリウムにより）に曝されると隣接するヒドロキシ官能基を有するオキサゾリジノン（例えば式Ⅴの化合物の3", 4"-N, O-カルボニル誘導体）を生成すると同時にベンジルアルコールも離脱するから

るケトン及びアルデヒドのO-ヒドロカルボニリデン基（該ヒドロカルボニリデン基は後出の式XIV～XXI中で「W」と表わされる。）により都合よく保護され、各々ケタール及びアセタール並びに環状ケタール及びアセタールが生成されるが、ヒドロキシ官能基を保護するために任意の他のヒドロキシ保護基も用いることができる。

通常、本発明の出発化合物のアミノグリコシド前駆体中の近隣ヒドロキシル基は環状ケタールまたはアセタールにより都合よく保護される。ここで「近隣ヒドロキシル基(neighboring hydroxyl groups)」とはケトンまたはアルデヒドもしくはその誘導体と共に各々環状ケタールまたは環状アセタール官能基を形成するように位置している隣接する、または隣接しないヒドロキシル基

特開 6552-244 (15)  
である。同様に、N-アルコキシカルボニル誘導体は隣接するヒドロキシル官能基を有するオキサゾリジノン形成する。更に、出発化合物がアミノ保護基、Z、すなわちベンジルオキシカルボニルまたはアルコキシカルボニルに対して $\alpha$ または $\beta$ の位置にヒドロキシル基を有する1-N-CH<sub>2</sub>-Y置換基を有しているときは、このヒドロキシル基は該保護基Zと共に各々オキサゾリジノンまたはテトラヒドロ-1,3-オキサジン-2-オンを生成する。

本法の出発化合物中のヒドロキシル官能基は好ましくは8個までの炭素原子を有しているヒドロカルボンカルボン酸のO-アシル基（該基は後出の式XIV～XXI中で「Z」と表わされる。）により、または好ましくは8個までの炭素原子を有してい

る意味する。このような「近隣ヒドロキシル基」の例はゲンタマイシンB及びB<sub>1</sub>及びカナマイシンAにおける2', 3'-ヒドロキシル基（これは2', 3'-O-ヒドロカルボニリデン誘導体を形成する）、ゲンタマイシンA及びX<sub>1</sub>及び抗生物質G-418における4', 6'-ヒドロキシル基（これは4', 6'-O-ヒドロカルボニリデン誘導体を形成する）、抗生物質JI-20A及びJI-20B及びカナマイシンBにおける3', 4'-ヒドロキシル基（これは3', 4'-O-ヒドロカルボニリデン誘導体を形成する。）及びトブラマイシン、カナマイシンA及びB及び3', 4'-ジデオキシカナマイシンBにおける4", 6"-ヒドロキシル基（これは4", 6"-O-ヒドロカルボニリデン誘導体を形成する。）である。



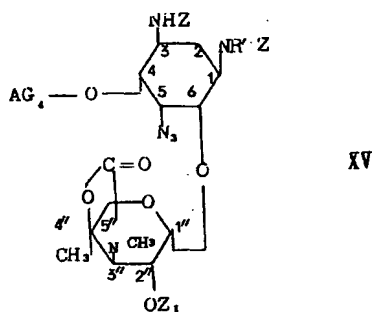
本発明方法の出発化合物において、5-ヒドロキシル基以外の隔離されたヒドロキシル基、例え

5-エピ-アジド-5-デオキシ-ベル-N-保護-ベル-O-保護中間体に入るものは以下の式で表わされる化合物である。

XIV

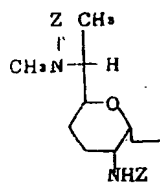
〔式中、R' は上記のRについてと同一の意義を有する。但し、いかなるアミノ官能基もZ基により置換されており、かついかなるヒドロキシ官能基もエステルOZ<sub>1</sub>に変られているか、または該ヒドロキシル基がアミノ保護基Z、すなわちベンジルオキシカルボニルまたはアルコキシカルボニルの $\alpha$ または $\beta$ 位にあるときは該ヒドロキシル基は該保護基と共に各々オキサゾリジノンまたはテトラヒドロ-1,3-オキサジシ-2-オンに変えらる。Z及びZ<sub>1</sub>は以下に示す意義を有する。〕

— 322 —

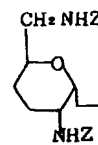


XV

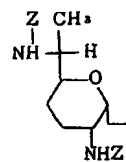
〔式中、R' は上記と同一の意義を有し、Z はベンジルオキシカルボニル、置換ベンジルオキシカルボニル及びアルコキシカルボニルからなる群より選ばれ、Z<sub>1</sub> は炭化水素-カルボニル（但し、該炭化水素は8個までの炭素原子を有する。）であり、そしてAG<sub>4</sub>は、下記の群より選ばれたアミノグリコシル官能基である。但し、下記式中Zは上記と同一の意義を有する。



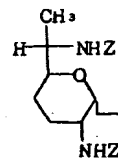
(5-エピ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1</sub>中)



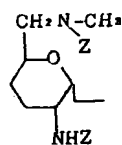
(5-エピ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1a</sub>中)



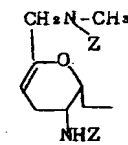
(5-エピ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>2</sub>中)



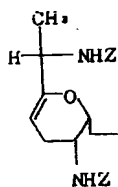
(5-エピ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>2a</sub>中)



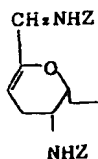
(5-エピ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>3</sub>中)



(5-エピ-アジド-5-デオキシ-抗生物質G-52中)



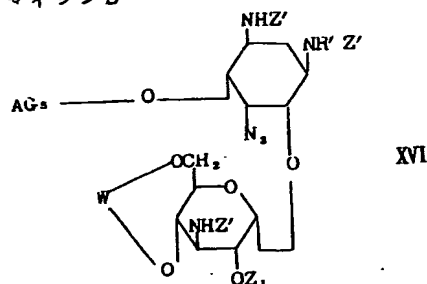
(5-エピ-アジド-5-デオキシペルダマイシン中)



(5-エピ-アジド-5-デオキシソマイシン中)

本法における他の5-エピ-アジド-5-デオキシ-ペル-N-保護-ペル-O-保護出発化合物は以下の通りである。1,3,2',6',3"-ペンタ-N-Z'-5-エピ-アジド-5-デオキシ-4',2"-ジ-O-Z<sub>1</sub>-4",6"-O-W-トブラマイシン、1,3,6',3"-テトラ-N-Z'-5-エピ-アジド-5-デオキシ-2',2"-O-Z<sub>1</sub>-3',4'; 4",6"-ジ-O-W-カナマイシンA、1,3,6',3"-テトラ-N-Z'-5-エピ-アジド-5-デオキシ-2',2"-O-Z<sub>1</sub>-3',4'; 4",6"-ジ-O-W-カナマイシンB及び下記の式XVIで表わされる1,3,2',6',3"-ペンタ-N-Z'-5-エピ-アジド-5-デオキシ-2'-O-Z<sub>1</sub>-4",6"-O-W-3',4'-ジデオキシカナマイシンB

ド-5-デオキシ-4',2"-ジ-O-Z<sub>1</sub>-2',3'; 4",6"-ジ-O-W-カナマイシンA、1,3,2',6',3"-ペンタ-N-Z'-5-エピ-アジド-5-デオキシ-3',4'; 4",6"-ジ-O-W-2"-O-Z<sub>1</sub>-カナマイシンB及び下記の式XVIで表わされる1,3,2',6',3"-ペンタ-N-Z'-5-エピ-アジド-5-デオキシ-2'-O-Z<sub>1</sub>-4",6"-O-W-3',4'-ジデオキシカナマイシンB

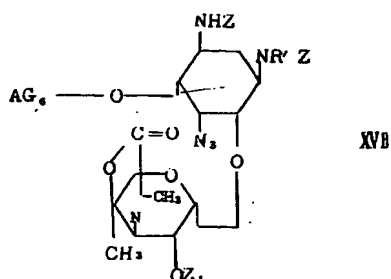
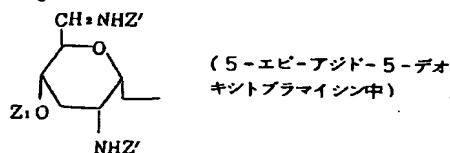


XVI

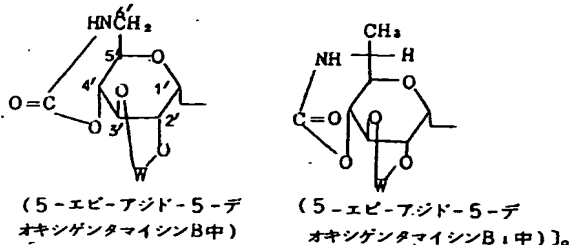
〔式中、 $R'$  は上記と同一の意義を有し、 $W$  はアルキリデン、シクロアルキリデン及びアリーールアルキリデンからなる群より選ばれ8個までの炭素原子を有するヒドロカルボニリデンであり；

$Z'$  は低級アルカノイル、ベンジルオキシカルボニル、置換ベンジルオキシカルボニルまたはアルコキシカルボニルであり；

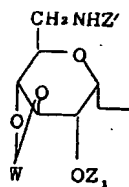
$Z_1$  は上記の式 XV におけると同一の意義を有し、そして  $AG_1$  は下記の群より選ばれた一員である。但し、下記式中  $W$ 、 $Z'$  及び  $Z_1$  は上記と同一の意義を有する。



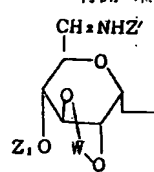
〔式中、 $R'$ 、 $Z$  及び  $Z_1$  は上記と同一の意義を有し、そして  $AG_1$  は下記の群より選ばれたアミノグリコシル官能基である。但し、下記式中  $W$  は上記と同一の意義を有する。〕



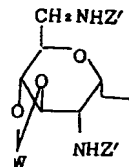
特開 昭52-244 (18)



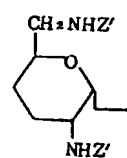
(5-エビ-アジド-5-デオキシカナマイシンA中)



(5-エビ-アジド-5-デオキシカナマイシンA中)



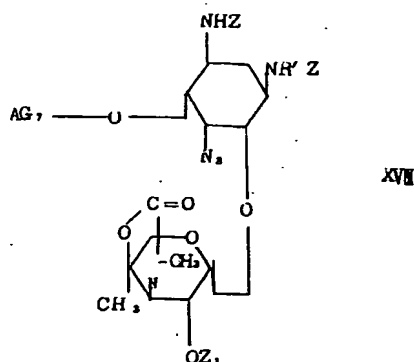
(5-エビ-アジド-5-デオキシカナマイシンB中)



(5-エビ-アジド-5,3'-トリデオキシカナマイシンB中)

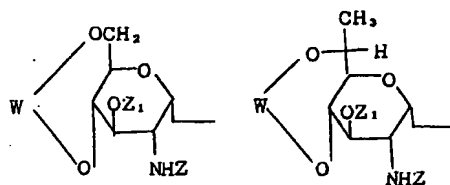
下記式 XVII で表わされるゲンタマイシン B 及び B1 の 1,3-ジ-N-Z-5-エビ-アジド-5-デオキシ-2',3'-O-W-6',4';3'',4''-ジ-N,O-カルボニル-2''-O-Z1-誘導体

下記式 XVIII で表わされるゲンタマイシン X 及び抗生物質 G-418 の 1,3,2'-トリ-N-Z-5-エビ-アジド-5-デオキシ-3',2''-ジ-O-Z1-4',6'-O-W-3'',4''-N,O-カルボニル誘導体



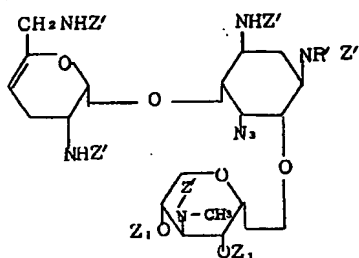
〔式中、 $R'$ 、 $Z$  及び  $Z_1$  は上記と同一の意義を有し、そして  $AG_1$  は下記の群より選ばれたアミノグリコシル官能基である。但し、下記式中  $W$ 、 $Z$  及

び  $Z_1$  は上記と同一の意義を有する。

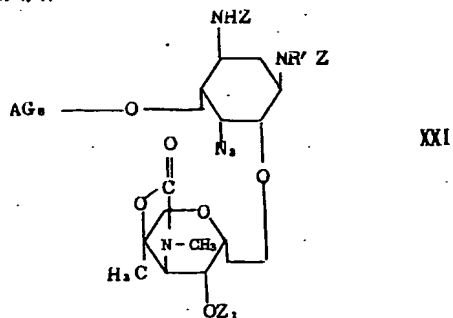


(5-エピ-アジド-5-デオキシゲンタマイシン  $X_2$  中) 及び (5-エピ-アジド-5-デオキシ-抗生物質 G-418 中) ] :

下記式 XIX で表わされる 1,3,2',6',3''-ペント- $N-Z'-5$ -エピアジド-5-デオキシ-2'',4''-ジ-O- $Z_1$ -抗生物質 66-40B



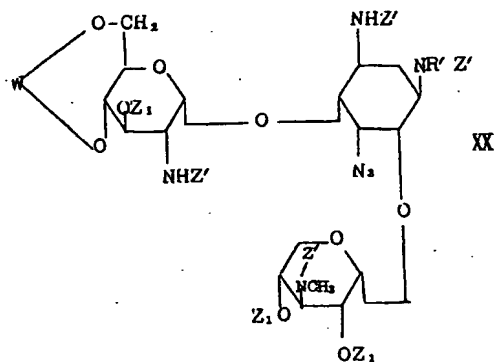
及び下記式 XXI で表わされる抗生物質 JI-20A 及び JI-20B の 1,3,2',6'-テトラ- $N-Z-5$ -エピ-アジド-5-デオキシ-3',4'-O-W-2''-O- $Z_1$ -3'',4''-N,O-カルボニル誘導体



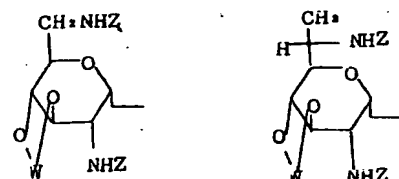
[ 式中、 $R'$ 、 $Z$  及び  $Z_1$  は上記と同一の意義を有し、そして  $AG_0$  は下記の時より選ばれたアミノグリコシル官能基である。但し、下記式中  $Z$  及び  $W$  は上記と同一の意義を有する。

( 式中、 $R'$ 、 $Z'$  及び  $Z_1$  は上記と同一の意義を有する。 ) :

下記式 XX で表わされる 1,3,2',3''-テトラ- $N-Z'-5$ -エピ-アジド-5-デオキシ-3',2'',4''-トリ-O- $Z_1$ -4',6'-O-W-ゲンタマイシン A



( 式中、 $R'$ 、 $W$ 、 $Z'$  及び  $Z_1$  は上記と同一の意義を有する。 ) :



(5-エピ-アジド-5-デオキシ-抗生物質 JI-20A 中) (5-エピ-アジド-5-デオキシ-抗生物質 JI-20B 中) ]。

本発明方法に必要な新規出発化合物、すなわちヒドロキシル及びアミノ保護基を有する 5-エピ-アジド-4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2,5-ジデオキシストレブタミン類は対応する 5-O-炭化水素-スルホン (または置換炭化水素-スルホン)-4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン (すなわち、5-エピ-アジド部分を欠いており、5-O-炭化水素-スルホン基を有する式 XIV~XXI

で表わされる化合物)を有機溶媒中アルカリ金属アジ化物で処理することにより製造される。

本法に適する有機溶媒は5-0-炭化水素-スルホン(または置換炭化水素-スルホン)-ベル-N-保護-ベル-O-保護-4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン及びアルカリ金属アジ化物試薬を溶解し、かつ、該試薬と反応せず、従つて競合副反応が最小限に抑えられる有機溶媒である。本法に最も有用な好ましい有機溶媒は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド及びヘキサメチルホスホリクトリアミドである。ジメチルホルムアミドがしばしば都合よく用いられる。

アジ化ナトリウムは本発明の5-0-炭化水素-スルホン中間体を式 XIV~XXI で表わされる対

p-クロルベンゼンスルホン酸、o または p-ブロムベンゼンスルホン酸等)から誘導されたものである。5-0-炭化水素-スルホン及び5-0-置換炭化水素-スルホン中間体は対応するベル-N-保護-ベル-O-保護-5-ヒドロキシ-アミノグリコシド類(すなわち、5-エビ-N-部分を欠いており、5-ヒドロキシル官能基を有する式 XIV~XXI で表わされる化合物でしかも本発明における他の方法において出発物質としても用いられる化合物)を第三アミン(通常トリエチルアミン)中炭化水素-スルホンハライド(好ましくはメタンスルホンクロリド)で処理することにより製造される。

5-0-炭化水素-スルホン(または5-0-置換炭化水素-スルホン)-4,6-ジ-O-

特開 昭52-244(20)

応する5-エビ-アジド-5-デオキシ中間体に変えるのに通常用いられるが、アジ化カリウム及びアジ化リチウムのような他のアルカリ金属アジ化物を使用してもよい。

本法に有用でありまた本発明における他の方法において出発物質としても有用な5-0-炭化水素-スルホン及び5-0-置換炭化水素-スルホンエステル中間体は8個までの炭素原子を有する炭化水素スルホン酸。例えば、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸及び好ましくはメタンスルホン酸から誘導されたもの;ニトロベンゼンスルホン酸(例えば、o, m, 及びp-ニトロベンゼンスルホン酸)から誘導されたもの及びハロゲン化炭化水素スルホン酸(例えば、トリフルオルメタンスルホン酸、

(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン(アミノ官能基及び他の全てのヒドロキシル官能基は還元的分解及び/または塩基性もしくは弱酸性加水分解を受けやすい基で保護されている。)を本法により対応する5-エビ-アジド-5-デオキシ中間体(例えば式 XIV~XXI で規定されたもの)に変換するときは、原料5-0-炭化水素-スルホン誘導体(例えば1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-0-メタンスルホン-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニルシソマイシン及び1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-0-メタンスルホン-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニルゲンタマイシンC1)を通常ジメチルホルムアミドに溶解し、これに少

なくとも当量のそして通常過剰モル量(アミノグリコシドのモル量に關して)のアジ化ナトリウムをアルゴン雰囲気中で添加する。反応混合物は薄層クロマトグラフィー分析で測定して5-O-メタンシルホニル中間体が検出されなくなるまで(通常100℃より高温で)加熱する。得られた生成物は通常反応混合物を濃縮し、残渣を、酸を含有しない有機溶媒に溶解し、有機溶媒を水洗した後この有機溶媒を蒸発させて5-エピ-アジド-5-デオキシ中間体(例えば1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-エピ-アジド-5-デオキシ-2"-O-ベンゾイル-3',4"-N,O-カルボニルシソマイシン及び1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-エピ-アジド-5-デオキシ-2"-O-ベンゾ

イル-3',4"-N,O-カルボニルゲンタマイシンC<sub>1</sub>)を含有する残渣を得ることにより単離される。

対応する5-エピ-アジド-5-デオキシ中間体の前駆体でありかつ本発明における他の方法の出発物質でもあるベル-N-保護-ベル-O-保護-5-O-ヒドロカルボンスルホニル-4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミン類は公知の非保護-4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミン類、例えばゲンタマイシンB、ゲンタマイシンB<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1α</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2α</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2b</sub>、ゲンタマイシンX<sub>2</sub>、シソマイシン、ベルダマイシン、抗生物質G-418、抗生物質JI-20A、抗生物質JI-20B及び抗生物質G-52

のような4-O-アミノグリコシル-6-O-ガラミニル-2-デオキシストレプタミン抗生物質及びゲンタマイシンA、トラマイシン、抗生物質66-40B、抗生物質66-40D、カナマイシンA、カナマイシンB及び3',4'-ジデオキシカナマイシンBのような4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミンから誘導される。上記のうち、好ましい前駆体はゲンタマイシンC<sub>1</sub>、C<sub>1α</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>2α</sub>、C<sub>2b</sub>、抗生物質66-40D、ベルダマイシン、抗生物質G-52及びシソマイシンであり、これら全ては本発明の好ましい化合物、すなわち、対応する5-エピ-アジド-5-デオキシ及び5-エピ-アミノ-5-デオキシ誘導体並びに5-エピマーへ非常に容易に変換される。

上記の4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミン抗生物質は公知化合物である。ゲンタマイシン類のうち本明細書中でゲンタマイシンX<sub>2</sub>と引用した出発化合物はこの分野でゲンタマイシンXとしても知られている。本明細書中でゲンタマイシンC<sub>2b</sub>と引用した出発化合物は本明細書中に示した構造式を有するものであるがこれは文献によつてはゲンタマイシンC<sub>2α</sub>と命名されていることもある。

本発明の1-N-CH<sub>2</sub>Y誘導体を対応する出発物質から製造するときは、1-N-CH<sub>2</sub>Y-ベル-N-保護-ベル-O-保護-5-O-炭化水素-スルホニル-4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミン前駆体はまた上記の1-N-非置換-4,6-ジ-O-(アミノ

グリコシル)-2-デオキシストレプタミンの1-N-CH<sub>2</sub>-Y誘導体からも誘導される。これらの化合物はこの分野で公知である。

ベル-N-保護-ベル-O-保護-5-O-炭化水素-スルホニル-4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミン化合物を製造するときは、アミノ基をまず塩元的分解または塩基性加水分解を受けやすいアミドを形成させることにより保護する。本発明方法にはアミノ基はN-ベンジルオキシカルボニル誘導体(例えば1,3,6',3"-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニルゲンタマイシンB及び1,3,2',6',3"-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニル-ゲンタマイシンC<sub>1</sub>)を形成させることにより保護するのが好ましい。

N-ベンジルオキシカルボニルゲンタマイシンBが水素化ナトリウムと反応するとオキサゾリジノン誘導体、すなわち1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-3",4"-N,O-カルボニルゲンタマイシンC<sub>1</sub>及び1,3-ジ-N-ベンジルオキシカルボニル-6',4';3",4"-ジ-N,O-カルボニルゲンタマイシンBが形成される。

あるいは、3",4"-N,O-カルボニル誘導体を形成しえない抗菌剤(例えば、ゲンタマイシンA及び3',4'-ジデオキシカナマイシンBのように6-O-ガラサミニル置換基を有していない中間体)のアミノ基を保護するときは、アセチル及びプロピオニルのような低級アルカノイル基により、抗菌剤をエタノール中対応する酸無水物で処

特開 昭52-244 (22)

このように形成され6位にガラサミニルオキシ基を有するベル-N-保護アミノグリコシド類は次いでジメチルホルムアミド中アルカリ金属水系化合物、通常は水素化ナトリウムで処理することにより3"-N-ヒドロカルボニルオキシカルボニル保護基は4"-ヒドロキシ官能基と一緒になつて閉環しオキサゾリジノン誘導体、すなわち3",4"-N,O-カルボニル誘導体が形成される。他のアミノ基がヒドロキシル基に隣接しているアミノグリコシド類(例えばゲンタマイシンBにおける6'-アミノ及び4'-ヒドロキシル)においては他のN,O-カルボニル誘導体が形成される。かくして、ジメチルホルムアミド中で各々1,3,2',6',3"-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニルゲンタマイシンC<sub>1</sub>と1,3,6',3"-テトラ

理することにより都合よく保護され対応するベル-N-低級アルカノイルアミノグリコシドが形成される。例えば、ゲンタマイシンAをエタノール中無水酢酸で処理するとベル-N-アセチルゲンタマイシンAが得られる。

通常、次に公知の方法に従つてジメチルホルムアミド中で酸媒量のp-トルエンスルホン酸のような強酸の存在下、ケトンまたはアルデヒドもしくはその誘導体で処理することによりケタールまたはアセタール基を形成する隣接ヒドロキシル基を保護する。例えば上記のゲンタマイシンB誘導体はジメチルホルムアミド中p-トルエンスルホン酸の存在下1,1-ジメトキシシクロヘキサンで処理すると2'及び3'-ヒドロキシルでケタールになつた化合物、すなわち1,3-ジ-N-ベン

ジロキシカルボニル-2', 3'-O-シクロヘキシリデン-6', 4'; 3'', 4''-ジ-N, O-カルボニルゲンタマイシンBが得られる。最終的には一部保護されたアミノグリコシド誘導体中に孤立して残存する全てのヒドロキシル官能基(5-ヒドロキシ基は除く)は第三アミン(好ましくはピリジン)中ヒドロカルボンカルボニルの酸クロリドにより、その酸クロリド試薬のモル量をエステル化するヒドロキシル基の数に基いて用いて、処理することにより対応する炭化水素-カルボニル誘導体に変換される。もし、分子中に5-ヒドロキシ以外に1個のヒドロキシル基しか残っていない(例えば2''-ヒドロキシ)場合、アミノグリコシドのモル量に対し当量の酸ハライドが使用され、もし、保護されるべきヒドロキシル基が2個

2', 3'-O-シクロヘキシリデン-6', 4'; 3'', 4''-ジ-N, O-カルボニル-2''-O-ベンゾイルゲンタマイシンBが得られ、これらはいずれもトリメチルアミン中でメタンスルホンクロリドで処理すると、対応する5-O-メタンスルホン誘導体を得られる。この化合物(4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシ-ストレプタミン類)は5位を除く全ての位置で完全にN-保護及びO-保護されているので本発明の1方法の出発物質としても用いられる。

あるいは、アミノ基をN-ベンジルオキシカルボニル誘導体により保護し、この保護されたアミノ基に隣接するヒドロキシル基をN, O-カルボニル誘導体により保護した後、5-ヒドロキシル基を除く全ての他のヒドロキシル基を、最初にア

特開 昭52-244 (23)  
残っているときはアミノグリコシドモル当り2モル当量の酸ハライドが使用される。8個までの炭素原子を含有している炭化水素カルボン酸のアシルハライド類が好んで用いられ、その例としては酢酸、プロピオン酸、吉草酸及びカプリル酸のような低級アルカン酸、フェニル酢酸のようなアラルカン酸及びトルイル酸、好ましくは安息香酸のようなアリールカルボン酸の酸ハライドが挙げられる。例えば、上記のゲンタマイシンC<sub>1</sub>及びBの中間体各々はピリジン中で当モル量の塩化ベンゾイルで処理すると対応する2''-O-ベンゾイル誘導体、すなわち1,3,2', 6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-2''-O-ベンゾイル-3'', 4''-N, O-カルボニルゲンタマイシンC<sub>1</sub>及び1,3-ジ-N-ベンジルオキシカルボニル-

セタールやケタール基で近隣のヒドロキシル基を保護することなく、ヒドロカルボンカルボニル基に変換することにより保護してもよい。例えば、1,3-ジ-N-ベンジルオキシカルボニル-6', 4'; 3'', 4''-ジ-N, O-カルボニルゲンタマイシンBはピリジン中で3モル当量の塩化ベンゾイルと反応させると対応する2', 3', 2''-トリ-O-ベンゾエート誘導体を得られ、これはピリジン中でメタンスルホンクロリドと反応させることにより本発明に有用な化合物、すなわち1,3-ジ-N-ベンゾイルカルボニル-5-O-メタンスルホン-2', 3', 2''-トリ-O-ベンゾイル-6', 4'; 3'', 4''-ジ-N, O-カルボニルゲンタマイシンBへ変換される。

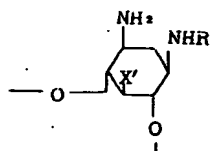
本発明に必要な他の新規出発化合物、すなわち



その1,3-ジアミノシクリトール部分が式Ⅱで表わされ、式中X'がヒドロキシである化合物(5-エビ-4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類)で5位を除く全ての位置で完全にN-保護及びO-保護された化合物は以下に記載する方法により製造される。

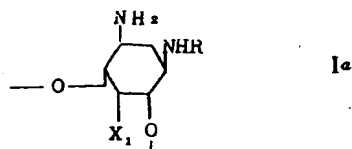
本発明の化合物は公知の方法により、及び更にはそれ自体発明である方法により製造できる。本発明方法の1つは、4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類であるゲンタマイシンA、ゲンタマイシンB、ゲンタマイシンB<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1a</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2a</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2b</sub>、ゲンタマイシンX<sub>2</sub>、トブラマイシン、ベルダマイシン、カナマイシンA、カ

ヒドロキシアルキル、フェニル、ベンジルまたはトリルであり、該脂肪族残基は7個までの炭素原子を有し、かつアミノ及びヒドロキシで置換される場合は異なる炭素原子上で置換される。)であり、そしてXはヒドロキシである。)で表わされる1,3-ジアミノシクリトールによつて置換された前記誘導体及びその薬学的に適当な酸付加塩を製造する方法であつて、この方法は上記の4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類中の1個の誘導体で、その2-デオキシストレブタミン部分が、式、



特開 昭52-244 (24)

ナマイシンB、3',4'-ジ-デオキシカナマイシンB、抗生物質G-52、抗生物質66-40B、抗生物質66-40D、抗生物質G-418、抗生物質JI-20A、抗生物質JI-20B及びシソマイシンの誘導体で、その2-デオキシストレブタミン部分が、式、



(式中、Rは水素または-CH<sub>2</sub>Y基(式中、Yは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、アミノヒドロキシアルキル、N-アルキルアミノ

(式中、Rは上記と同一の意義を有し、そしてX'は非置換または置換ヒドロカルボンスルホニルオキシである。)で表される1,3-ジアミノシクリトールによつて置換され、かつ4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン誘導体中のヒドロキシル及びアミノ基が遊動的分解または塩基性もしくは弱酸性加水分解を受けやすい基により保護されている化合物を約80~155℃の温度でジメチルホルムアミドで処理し、得られた生成物中の保護基を除去し、次いで、所望ならば、Rが水素である化合物をアルキル化することにより、Rが-CH<sub>2</sub>Y基(但しYは上記と同一の意義を有する。)である化合物を得、次いで該誘導体化合物をそのまままたは薬学的に適当な酸付加塩として単離することからなる。

この反応はジメチルホルムアミド単独中または好ましくはテトラアルキルアンモニウムアルカノエートの存在下で行なわれる。ジメチルホルムアミド単独による5-O-ヒドロカルボンスルホンル中間体の処理はしばしば還元温度(すなわち、約155℃)で行なわれる。その理由は反応速度が低温で反応を行なうときより通常大きいからである。しかしながらテトラアルキルアンモニウムアルカノエートの存在下で反応を行なうときは、反応は低温(例えば100~140℃)で良好に進行し、より純粋な生成物が好収率で得られる。テトラ-*n*-ブチルアンモニウムアセテートが通常選択される試薬であるが、他のテトラアルキルアンモニウムアルカノエート、例えばテトラエチルアンモニウムアセテート、テトラメチルアンモ

ニウムアセテート、テトラエチルアンモニウムホルメート、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムホルメート等を使用してもよい。アミノグリコシド1モル当りのテトラアルキルアンモニウムアルカノエートモル量は通常約1.5~5モルである。

N-保護-O-保護-5-O-炭化水素-スルホンル(または置換炭化水素-スルホンル)-4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミンをジメチルホルムアミドと反応させて生成した中間体は加水分解すると本発明の5-エピ化合物を生成する。テトラ-*n*-ブチルアンモニウムアセテートをジメチルホルムアミドと併用すると、生成する中間体は対応するN-保護-O-保護-5-エピ-O-アセチル誘導体であり、これを加水分解すると本発明の5-エピ化

合物を生成する。

還元的分解を受けやすい保護基は本法を行なう際しばしば優先的に用いられるが、その理由はこれらが5位をエピマー化した後、還元操作により容易に除去されるからである。しかしながら、他の保護基、例えばN,O-カルボニル基は還元工程後も残り、これらは高温で塩基水溶液で処理すると除去される。更に、アセタールやケタールを除去するには、酸性加水分解が必要である。

本法において生成した中間体から還元的分解を受けやすい保護基を除去するには、ゲンタマイシンA,B,B<sub>1</sub>,C<sub>1</sub>,C<sub>1a</sub>,C<sub>2</sub>,C<sub>2a</sub>,C<sub>2b</sub>及びX<sub>2</sub>,トブラマイシン、カナマイシンA及びB,3',4'-ジデオキシカナマイシンB,抗生物質G-418,J1-20A及びJ1-20BのO-及びN-

保護誘導体をジメチルホルムアミドで処理することにより誘導された中間体のように、生成した5-エピ-4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン-N-保護-O-保護誘導体が不飽和部分を有していないときは触媒の存在下、水素で還元する(すなわち経酸還元する)のが好ましい。一方、シソマイシン、ベルグマイシン、抗生物質G-52、抗生物質66-40B及び66-Dから誘導したもののよう、二重結合が存在する、N-保護-O-保護-5-エピ-4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン中間体から、還元的分解を受けやすい保護基を除去する場合は、二重結合の還元を避けるために液体アンモニア中でアルカリ金属により還元するのが好ましい。

接触還元により中間体から保護基を除去する場合、最も用いられる触媒はパラジウム、好ましくは、木炭に担持させたパラジウムである。

保護基の水素分解は通常室温で低級アルカン酸、好ましくは酢酸中で行なわれるが、低級アルカノールのような他の溶媒を用いてもよい。水素は水素圧の減少が認められなくなるまで行ない、次いで本発明の5-エビ-4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミンは、例えば蒸留により溶媒を除去し、次いでかくして生成したN-及びO-保護-5-エビ-デオキシストレプタミン中間体を塩基で処理し、更にアセタールまたはケタールが存在する場合は酸水溶液で処理して残存する保護基を除去することにより通常単離される。

なくなつた時点で触媒を分別し、溶媒を真空蒸留で除去することにより残渣を得、この残渣を高温(例えば100℃)で2N水酸化ナトリウムで処理した後、酢酸で中和し、公知方法を用いて単離、精製することにより5-エビ-ゲンタマイシンC<sub>1</sub>、すなわち本発明の新規抗菌剤が得られる。

本法を行なう他の好ましい方法において5-O-炭化水素-スルホニル-ペル-N-保護-ペル-O-保護中間体、例えば1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,0-カルボニルシソマイシン及び1-N-エチル-1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,0-カルボニルシ

特開 昭52-244 (26)

本法を行なう典型的な方法は式 XIV~XXI で表

わされる中間体と似ているが、5位にエビ-アジド基  $\begin{array}{c} 5 \\ | \\ N_2 \end{array}$  の代りに  $\begin{array}{c} \text{OSO}_2\text{-炭化水素} \\ | \\ 5 \end{array}$  を有している、5-O-炭化水素-スルホニル-ペル-N-保護-ペル-O-保護誘導体、例えば、1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,0-カルボニルゲンタマイシンC<sub>1</sub>をジメチルホルムアミドに溶解し、18時間還流温度で加熱し、次いで溶液を蒸発させて5-エビ-N-保護-O-保護-4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミン中間体の残渣を得、これを酢酸に溶解し、室温で初期水素圧4気圧で30%パラジウム担持木炭触媒の存在下で水素する。水素圧の減少が最早認められ

シソマイシンを、テトラ-ル-ブチルアンモニウムアセテートを添加してあるジメチルホルムアミド中で120℃で16時間加熱し、溶液を蒸発させることにより対応する5-エビアセチル誘導体、例えば1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-エビ-O-アセチル-2"-ベンゾイル-3",4"-N,0-カルボニルシソマイシン及び対応する1-N-エチル誘導体を得、これを水酸化カリウム水溶液で処理し、中和、単離及びクロマトグラフィーにより精製することによつて5-エビ化合物、例えば5-エビシソマイシン及び1-N-エチル-5-エビシソマイシンが得られる。

中間体中のいかなるアセタール及びケタール保護基も、N-保護基の除去後、酸希釈水溶液、例

えは、硫酸希釈水溶液、トリフルオル酢酸希釈水溶液、または通常、酢酸のような希釈アルカン酸水溶液で処理することにより除去される。

二重結合を有するベル-N-保護-ベル-O-保護アミノグリコシド中間体（例えば、ジメチルホルムアミドによる処理で、1,3,2',6'-N-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニル-2"-O-ベンゾリル-3",4"-N,O-カルボニルペルダマイシンから誘導された中間体）から、液体アンモニア中アルカリ金属（例えばカリウム、リチウムまたは好ましくはナトリウム）との反応によりカルボベンジルオキシ保護基を除去する場合、中間体は通常テトラヒドロフランのような共溶媒と液体アンモニアとの混合物に溶解し、これにアルカリ金属（例えばナトリウム）を添加し、反応

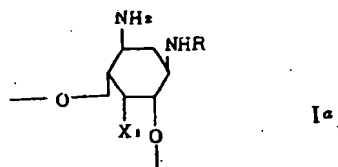
タールが存在する場合は酸水溶液で処理することによつて行なつてもよい。

本発明の方法の観点からもう1つの発明性のある方法を示すと以下の通りである。すなわち、4、6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類であるゲンタマイシンA、ゲンタマイシンB、ゲンタマイシンB<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1</sub>α、ゲンタマイシンC<sub>2</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2</sub>α、ゲンタマイシンC<sub>2</sub>β、ゲンタマイシンX<sub>2</sub>、トブラマイシン、ベルダマイシン、カナマイシンA、カナマイシンB、3',4'-ジデオキシカナマイシンB、抗生物質G-52、抗生物質66-40B、抗生物質66-40D、抗生物質G-418、抗生物質JI-20A、抗生物質JI-20B及びピンソマイシンの誘導体で、その2-デオキシ

混合物を数時間攪拌する。アンモニアを蒸発させ、  
 後、残存するいかなる O - 及び N - 保護基（例  
 えば 3'', 4'', -N, O - カルボニル及び 2'' - O -  
 ベンゾイル基）は水を反応混合物に添加して水酸  
 化ナトリウムを生成させ、高温（例えば 100°C）  
 で加熱することにより除去される。得られた生成  
 物の精製はクロマトグラフィーにより行なわれ、  
 本発明の抗菌活性 5 - エピ - アミノグリコシド、  
 例えば 5 - エピペルダマイシンが得られる。

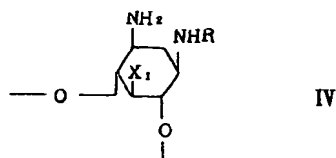
あるいは、N-及びO-保護-5-O-炭化水素-スルホン-4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミンをジメチルホルムアミドで処理することにより生成したN-及びO-保護中間体から保護基を除去するには、高温で塩基で処理し、次いでアセタールまたはケ

ストレブタミン部分が、式、



〔式中、R は水素または  $-\text{CH}_2\text{Y}$  基（式中、Y は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、アミノヒドロキシアルキル、N-アルキルアミノヒドロキシアルキル、フェニル、ベンジルまたはトリルであり、該脂肪族残基は7個までの炭素原子を有し、かつアミノ及びヒドロキシで置換されている場合は異なる炭素原子上で置換されている。）であり、そしてX<sub>1</sub> はヒドロキシである。〕で炭

わされる 1,3-ジアミノシクリトールによつて置換された前記誘導体及びその薬学的に適当な酸付加塩を製造する方法であつて、この方法は、上記の 4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類中の 1 個の誘導体で、その 2-デオキシストレブタミン部分が、式、



(式中、R 及び X<sub>1</sub> は上記と同一の意義を有する。) で表わされる 1,3-ジアミノシクリトールによつて置換され、かつ 4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン誘導体の 5-ヒドロキシ基以外のアミノ及びヒドロキシ基が

ように閉塞基を導入することにより得られたものである。

この反応の第 1 工程において、好んで用いられる酸化剤は四酸化ルテニウム、アセトン中のクロム酸及びジクロルメタン中の三酸化クロム-ピリジン錯体から選ばれる。得られる 5-デヒドロ化合物は式 XIV~XXI で授わされる化合物とは基<sup>5</sup>がアジド基<sup>5</sup>N<sub>3</sub>に置換されている点でのみ異なる。

本法の酸化工程は酸化剤としてクロム酸を用いるときはアセトンのような有機溶媒中で、または三酸化クロム-ピリジン錯体または四酸化ルテニウムを用いるときはハロゲン化炭化水素、好ましくはジクロルメタン中で、約 0~40℃、好ましくは 20~40℃の温度で通常行なわれる。

特開 昭52-244 (28)

還元的分解または塩基性もしくは弱酸性加水分解を受けやすい保護基により保護されている化合物を酸化剤と反応させ得られた N-保護-0-保護-5-デヒドロ-4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミンをアルカリ金属ホウ水素化物と反応させ、得られた生成物中の保護基を除き、次いで所望ならば、R が水素である化合物をアルキル化し、R が -CH<sub>2</sub>Y 基(但し、Y は上記と同一の意義を有する。)である化合物を得、この誘導体化合物をそのまままたは薬学的に適当な酸付加塩として単離することからなる。

この方法において、用いられる出発化合物は 5 位の著しく立体障害のあるヒドロキシ基を除き、完全に N-保護及び O-保護されており、上述の

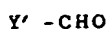
本法の第 2 工程ではベル-N-及び O-保護-5-デヒドロ-4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)中間体が還元されて対応する 5-エビ中間体が生成されるが、立体障害のあるアルカリ金属ホウ水素化物、例えばナトリウム、カリウムまたはリチウム・トリ-*sec*-ブチルボロハイドライド等が好ましい試薬であるが、他の任意のアルカリ金属ホウ水素化物、例えばホウ水素化ナトリウムもしくはカリウムが使用できる。反応は通常低級アルコール(例えばメタノール)またはエーテル(例えばジオキサンまたは好ましくはテトラヒドロフラン)中で、約 0~50℃(好ましくは 0~25℃)の温度で、アルカリ金属ホウ水素化物による還元を行なうのに公知の条件下で行なわれる。

本発明におけるこの方法を行なう典型的な一例においてジクロルメタンに溶解したペル-N-保護-0-保護-4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン(例えば1,3,2',6',3"-ベンタ-N-ベンジルカルボニル-2"-0-アセチルゲンタマイシンC1a)を、反応混合物の一部を薄層クロマトグラフィー分析で測定して反応が完結するまで(通常約28時間の反応時間)室温で三酸化クロム-ピリジン錯体で処理する。得られた5-ケト中間体、すなわち0-保護-ペル-N-保護-5-デヒドロ-4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン、例えば1,3,2',6',3"-ベンタ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-デヒドロ-2"-0-アセチルゲンタマイシンC1a はエーテル

してベンジルオキシカルボニル基を除去した後高温で水素化ナトリウムで処理することにより、除去される。

上述した本発明方法により製造でき、その1,3-ジアミノサイクリトール部分中で1位のアミノ基が置換されていない化合物(5-エビ-アジド-, 5-エビ-アミノまたは5-エビマー化合物)はいずれも、この分野で知られている方法に従いアルキル化して、分子の1位に-CH:Y基(但し、Yは上記と同一の意義を有する。)を導入してもよい。

アルキル化の1つの方法は1位以外の任意の位置にアミノ保護基を有していてもよい化合物を水素化物供与体還元体の存在下、式



特開 昭52-244 (28)

で抽出し、溶媒を蒸発させ、クロマトグラフィー法により残渣を精製することにより都合よく単離される。次いで5-ケト中間体を低級アルカノールまたはエーテル、好ましくはテトラヒドロフランに溶解し、アルカリ金属水素化物(例えばリチウム・トリ-*sec*-ブチル・ボロハイドライド)を添加し(通常アミノグリコシド中間体モル当りアルカリ金属ホウ水素化物2~4モルを使用する。)反応混合物を室温で約20時間攪拌する。かくして生成したN-保護-0-保護-5-エビ-アミノグリコシドは通常塩水を反応混合物に添加し、酢酸エチルで抽出した後溶媒を蒸発させることにより単離する。次いで、5-エビ-アミノグリコシド中間体中のN-及び0-保護基は上述したように、例えば液体アンモニア中ナトリウムで処理

(式中、Y'は上記のYについてと同一の意義を有し、かつ、存在するいずれのアミノもしくはヒドロキシ基は保護されていてもよい。)で表わされるアルデヒドで、次いで、所望ならば、分子中に存在する全ての保護基を除くことからなる。

この方法により4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-1,3-ジアミノサイクリトール抗菌剤の1-N-非置換誘導体の1-アミノ官能基が選択的にアルデヒドと縮合し、その場で付随的に還元も起き、4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-1,3-ジアミノサイクリトール抗菌剤の1-N-CH:Y誘導体が生成するが、この方法は通常、空気の存在下室温で行なわれ、有利には不活性雰囲気(例えばアルゴンまたは窒素)中で行なわれる。

水素化物供与還元剤としてはジアルキルアミノ

ポラン（例えば、ジメチルアミノポラン、ジエチルアミノポラン及び好ましくはモルホリノポラン）、テトラアルキルアンモニウムシアノホウ水素化合物（例えばテトラブチルアンモニウムシアノボロハイドライド）、アルカリ金属ホウ水素化合物（例えばホウ水素化ナトリウム）及び好ましくはアルカリ金属シアノホウ水素化合物（例えばシアノホウ水素化リチウム及びシアノホウ水素化ナトリウム）が含まれる。

この方法は不活性溶媒中で都合よく行なわれる。この方法において時として無水非プロトン系溶媒（例えば、水素化合物供与体還元剤としてモルホリノポランを用いた時のテトラヒドロフラン）が有利に使用されるが、通常はこの方法はプロトン系溶媒、例えば低級アルコールまたは好ましくは

いるのが最も都合がよい。最良の結果は分子中に存在する全てのアミノ基が完全に中和されるときに得られる。プロトン系溶媒（例えば水）に4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-1,3-ジアミノサイクリトールの誘導体を溶解または分散させた溶液または懸濁液に、溶液のpHが所望の値に調整されるまで所望の酸（例えば硫酸）を添加することにより必要な酸付加塩出発化合物を現場生成させるのが通常都合がよい。

アミノアルデヒドを試薬として用いるとき競合する副反応を最小限に抑制するには、本法を行なう前にアルデヒド中のアミノ官能基を例えばアセトアミド、フタルイミド等のようなアシル閉塞基によつて保護し、後で得られた生成物からN-保護基を除去するのが好ましい。また、必須では

特開 昭52-244 (30)  
水中、または低級アルコール水溶液（例えばメタノール水溶液、エタノール水溶液）中に行なわれる。その他にもジメチルホルムアミド水溶液、ヘキサメチルホスホルアミド水溶液、テトラヒドロフラン水溶液及びエチレングリコールジメチルエーテル水溶液のような水と混合しうる共溶媒系も使用できる。

この方法はpH1~11で都合よく行なわれ、好ましくは2~5で、更に2.5~3.5の範囲で最良に進行する。好ましい酸性媒体はアミノサイクリトール誘導体に酢酸、トリフルオール酢酸もしくはp-トルエンスルホン酸のような有機酸または塩酸、硫酸、リン酸もしくは硝酸のような無機酸を添加することにより得られる。かくして酸付加塩が形成されるが、硫酸から誘導した酸付加塩を用

ないが、本法を行なう際ヒドロキシル含有アルデヒド中のヒドロキシル基を保護することも有利である。

あるいは、一部N-保護された中間体を用いてもよい。例えば6'位でアミノ官能基がN-保護されている1-N-非置換誘導体、例えば6'-N-ε-ブトキシカルボニル-5-エピ-アジド-5-デオキシシソマイシンまたは2'位及び3位のアミノ官能基がN-保護されている1-N-非置換誘導体（例えば2',3-ジ-N-トリフルオールセチル-5-エピゲンタマイシンC<sub>1</sub>の硫酸付加塩）を用いることができ、対応する一部N-保護された1-N-アルキル誘導体（例えば各々1-N-N-エチル-6'-N-ε-ブトキシカルボニル-5-エピ-アジド-5-デオキシシソマイシン及

び1-N-エチル-2',3-ジ-N-トリフルオルアセチル-5-エビゲンタマイシンC<sub>1</sub>)が生成され、これらは公知の方法に従つてN-保護基を除去すると本発明の1-N-アルキル-5-エビ化合物、例えば1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシシソマイシン及び1-N-エチル-5-エビゲンタマイシンC<sub>1</sub>が各々得られる。

更に、4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-1,3-ジアミノサイクリトールの1-N-CH<sub>2</sub>Y誘導体は4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-1,3-ジアミノサイクリトールの一部N-保護された誘導体中のアミノ官能基のシッフ(schiff)塩基誘導体を還元した後N-保護基を除去することにより製造される。例えば、2',3-ジ-N-トリフルオルアセチル-5-エビゲンタマイシンC<sub>1</sub>

ことなく容易に除去できる公知の保護基である。このようなアミノ保護基の例としては2,4-ジニトロフェニル；アセチル、プロピオニル及びベンゾイルのようなアシル基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル及び2-イオドエトキシカルボニルのようなアルコキシカルボニル基；及びベンジルオキシカルボニル及び4-メトキシベンジルオキシカルボニルのようなアリールアルコキシカルボニル基である。

式IにおいてRが5個までの炭素原子を有する直鎖状アルキルである化合物を製造するための他のアルキル化法は、1位以外の任意の位置にアミノ保護基を含有し、かつ1-アミノ基が活性状態にあつてもよい1-N-非置換化合物を、5個ま

はアルデヒド(例えばベンズアルデヒド、フェニルアセトアルデヒドまたはアセトアルデヒド)と反応させると対応する3',4'-オキサゾリジン-1-イリデン・シッフ塩基に変換し、これをホウ水素化ナトリウムまたはメタノール性ナトリウムメトキシドで還元することにより対応する1-N-CH<sub>2</sub>Y-5-エビ化合物(例えば各々1-N-ベンジル-5-エビゲンタマイシンC<sub>1</sub>、1-N-フェニル-5-エビゲンタマイシンC<sub>1</sub>及び1-N-エチル-5-エビゲンタマイシンC<sub>1</sub>)が得られる。

これらの方法において、N-保護基として適当なものは1-N-CH<sub>2</sub>Y-5-エビ化合物の製造後その中の1-N-CH<sub>2</sub>Y置換基に影響を与える

での炭素原子を有する直鎖状アルキル基及び離脱基を含有するアルキル化剤で処理し、次いで保護基及び、必要ならば分子中に存在する活性化基を除くことからなる。

この方法で有利に用いられるアルキル化剤の例は、ヨウ化アルキル、臭化アルキル、硫酸ジアルキル、フルオルスルホン酸アルキル及びp-トルエンスルホン酸アルキルで、そのアルキル基は5個までの炭素原子を有する必要な直鎖状アルキル基である化合物である。アルキル基が好ましくは1個または2個の炭素原子を有する他のアルキル化剤は、トリアルキルアニリニウム・ヒドロオキシド、トリアルキルオキソニウム・フルオルボレート、トリアルキルスルホニウム・フルオルボレートまたはトリアルキルスルホキソニウム・フル

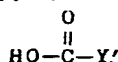


オルボレートである。これらアルキル化剤全ては  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{OSO}_2\text{F}^-$ , ジアルキルアニリンまたはジアルキルエーテルのような良好な離脱基を含有している。

4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-1,3-ジアミノサイクリトール誘導体の1位におけるアミノ基は遊離していても活性化されていてよい。活性化基の一例は、トリフルオルメチルスルホニルである。これら活性化基は1位以外の任意の位置にアミノ保護基を有する4,6-ジ-(アミノグリコシル)-1,3-ジアミノサイクリトール誘導体をトリフルオルメチルスルホニル・クロリドのような活性化基を与える化合物と反応させることにより分子中に導入できる。

1位以外の任意の位置でアミノ保護基を有して

もよい化合物を、式



(式中、 $\text{Y}'$  は上記のYにおける同一の意義を有し、かつ存在するいかなるアミノまたはヒドロキシは保護されていてもよい。)で表わされる酸(カルボジイミドの存在下)及び該酸の反応性誘導体から選ばれたアシル化剤で処理して分子中に存在する全ての保護基を除去し、そして得られた1-N-アシル誘導体をアミド還元剤で処理することから成る。

1-N-アシル化合物の還元は、1-N-アシル誘導体及びアミド還元剤を溶解しかつ反応試薬と反応せず、従つて凝合する副反応が最小限に抑えられる不活性有機溶媒中で通常行なわれる。この還元方法で最も有用な不活性有機溶媒はジオキ

シラン、4,6-ジ-(アミノグリコシル)-1,3-ジアミノサイクリトール誘導体をアクリロニトリルで処理することにより誘導された対応するジ-(2-シアノエチル)誘導体によつても1-アミノ基をアルキル化することができる。かくして製造された1-N-ジ-(2-シアノエチル)誘導体は次いで上で挙げたアルキル化剤の1種を用いてアルキル化され、続いてシアノエチル基が除去される。

本発明方法はよく知られたアミンの直接アルキル化法に用いられる条件と同様な条件下で行なわれる。

式IにおけるXがヒドロキシまたはアミノである化合物を製造するための他のアルキル化法は1位以外の任意の位置にアミノ保護基を有していて

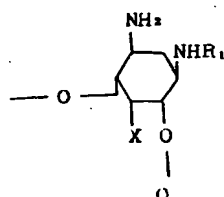
サン、テトラヒドロフラン、ジエチレングリコール、ジメチルエーテル等のようなエーテルである。

好ましいアミド還元剤水素化合物はアルミニウムの水素化合物及びホウ水素化合物、例えば、水素化アルミニウム・リチウム、水素化トリメトキシアルミニウム・リチウム、水素化アルミニウム、ジボラン、ジ-イソアミルボラン及び9-BBN(すなわち、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン)である。

通常、ジボランがアミド還元剤として好んで用いられるが、出発化合物が二重結合を有しているときは、水素化アルミニウムリチウムにより都合よく還元される。

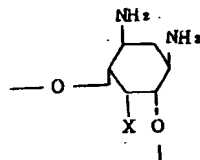
1-N-アシル中間体の製造について以下に説明する。1-N-アシル中間体は本発明の一部で

あり、そのまま単離することができる。従つて、本発明方法の別の観点から、本発明は、4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類であるゲンタマイシンA、ゲンタマイシンB、ゲンタマイシンB<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1a</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2a</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2b</sub>、ゲンタマイシンX<sub>2</sub>、トブラマイシン、ベルダマイシン、カナマイシンA、カナマイシンB、3,4-ジデオキシカナマイシンB、抗生物質G-52、抗生物質66-40B、抗生物質66-40D、抗生物質G-418、抗生物質JI-20A、抗生物質JI-20B及びシソマイシンの誘導体で、その2-デオキシストレブタミン部分が、式、

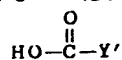


〔式中、R<sub>1</sub>は-C-Y基(式中、Yは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、アミノヒドロキシアルキル、N-アルキルアミノヒドロキシアルキル、フェニル、ベンジルまたはトリルであり、該脂肪族残基は7個までの炭素原子を有し、かつアミノ及びヒドロキシで置換されている場合は異なる炭素原子上で置換されている。)であり、そしてXはヒドロキシ、アジドまたはアミノであり、かつシソマイシン誘導体の場合は置換基Xはアジ

ドまたはアミノである。)で表わされる1,3-ジアミノシクリトールによつて置換された前記誘導体及びその酸付加塩の製造法に関し、その方法は、上記の4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類中の1個の誘導体で、その2-デオキシストレブタミン部分が、式、



〔式中、Xは上記と同一の意義を有する。〕で表わされる1,3-ジアミノシクリトールによつて置換され、かつ1位以外の任意の位置にアミノ保護基を有していてもよい化合物を、式



(式中、Y'は上記のYについてと同一の定義を有し、かつ存在する任意のアミノまたはヒドロキシ基は保護されていてもよい。)で表わされる酸(ジシクロヘキシルカルボジイミドのようなカルボジイミドの存在下)及び該酸の反応性誘導体から選ばれたアシル化剤で処理し、次いで必要ならば分子中に存在する全ての保護基を除去した後、目的とする誘導体化合物をそのまままたは酸付加塩として単離することからなる。

この方法に有用なアミノ保護基は1-N-アシル基に悪影響を及ぼさない条件下で除去できるものでなければならない。好ましい保護基はトリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル及びベンジルオキシカルボニルである。

この方法の出発化合物は遊離のアミノ基または

保護されたアミノ基を有していてもよい。6'-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>基を有する出発化合物においてアミノ基が保護される場合、通常この6'-アミノ基が保護される。ゲンタマイシンC<sub>1</sub>誘導体は2'及び3'位で保護されてもよい。出発化合物は遊離塩基塩基(N-保護基はあつてもなくてもよい)として、あるいは酸付加塩の形成により一部中和された化合物として用いることができる。

本明細書中で用いた「酸付加塩の形成により一部中和された」という語は4,6-ジ-(アミノグリコシル)-1,3-ジアミノサイクリトール各モルがベル酸付加塩を形成するのに必要な理論モル数より少ない酸と会合していることを意味する。更に、この語は4,6-ジ-(アミノグリコシル)-1,3-ジアミノサイクリトール各モルが少なく

有利に行なわれることが理解されるであろう。pH範囲に関して、この方法は5.0~9.0、好ましくは5.0~8.0の範囲で行なわれる。反応媒体の最も好ましいpH範囲は6.5~7.5、特に6.8~7.2である。

「酸付加塩」という語は塩基性抗菌剤及び(有機、無機であるかには無関係に)酸とで形成された塩を包含している。酸の例としては、硫酸、塩酸、リン酸、硝酸、トリフルオロ酢酸等が含まれる。

もし、(n-1)個のアミノ基がプロトン化されている酸付加塩を出発物質として用いるのが望ましい場合は、この化合物は「ベル」酸付加塩を1当量の強塩基、例えばトリエチルアミンと反応させることにより有利に現場生成される。

特開 昭52-244 (34)  
とも1モルの酸と会合していることを意味する。

例えば、5個のアミノ基を有する5-エビ-ゲンタマイシンC<sub>1</sub> 1当量はベル酸付加塩を形成するには5当量の酸を必要とする。本法は5当量より少なくかつ少なくとも1当量の酸(例えば、4.5, 4.0, 3.5, 3.0, 2.5, 2.0, 1.5または1.0当量の酸)を有する5-エビ-ゲンタマイシンC<sub>1</sub>の酸付加塩に対して行なわれる。

この方法において、好ましくは、出発化合物は(n-1)当量の酸で中和される。ここでnとは分子中のアミノ基の数である。従つて、(n-1)個のアミノ基が酸付加塩の形成により中和される。しかしながら、上記の範囲内でn-1より多いまたは少ない当量の酸により酸付加塩が形成されている一部中和された出発化合物についても本法が

通常、アシル化剤として酸HO-C(=O)-Y'の反応性誘導体を用いるのが好ましい。酸の反応性誘導体には、エステル、アジド、イミダゾール誘導体または無水物が含まれる。Y'が非置換である場合には、好ましい反応性誘導体は必要とする酸の無水物である。他の場合には酸のN-ヒドロキシ-スクシンイミジルエステルを用いるのが好ましいであろう。

アミノ官能基を含有する酸の反応性誘導体を用いてこの方法を行なうときは、この方法を行なう前にアミノ官能基を保護し、反応後生成した化合物中のN-保護基を除去するのが好ましい。また、アシル化剤中に存在するヒドロキシ基を保護するのが有利であるが、これは通常必要ではない。

以下、本発明を実施例により説明する。

# 実施例 1

ペル-N-ベンジルオキシカルボニルアミノグリコシド類

## A. 1,3,2',6',3"-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニルゲンタマイシンC1a

40gのゲンタマイシンC1aを200mlのメタノール及び20mlの炭素水素ナトリウム飽和溶液に溶解し、溶液を0℃に冷却した。溶液を攪拌しながら、2時間攪拌して88mlのカルボベンジルオキシクロリドを滴下し、その間反応温度を0～5℃に保つた。混合物を1晩攪拌し、その間に反応温度を室温に戻した。反応混合物に500mlのクロロホルムを添加して相分離させた。有機相を水で100mlずつ4回洗浄し100gの硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を40℃より低温で減圧下に蒸発させた。得られた粗生成物を100mlの

から100mlのカルボベンジルオキシクロリドを25℃で添加した。混合物を16時間攪拌し、次いで固体を濾取し充分水洗した。固体を真空下で乾燥し、次いでヘキサンで洗浄し自然乾燥することにより62gの1,3,2',6',3"-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニルシソマイシンを得た。

この化合物の物性は以下の通りである。

融点165～173℃,  $[\alpha]_D^{26} + 9.62$  (CH<sub>3</sub>OH),

赤外線 (IR) =  $\tau_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>), 3600,

1720, 1515, 1215, 1050, 695 cm<sup>-1</sup>;

PMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 1.03 (3H, 広い単線, 4"-C-CH<sub>3</sub>),

3.02 (3H, 広い単線, 3"-N-CH<sub>3</sub>), 5.02 (10H,

広い単線, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.28, 3.30 ppm.

(25H, 広い単線, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

# 実施例 2

特開 昭52-244 (35)

クロロホルムに溶解し250mlの75%ヘキサン

ノエーテルを滴下した。生成した沈殿を濾取し、

100mlのヘキサンで洗浄し自然乾燥することにより87g (87%) の1,3,2',6',3"-ペンタ-N

-ベンジルオキシカルボニルゲンタマイシンC1a

を得た。

この化合物は物性は以下の通りである。

融点185～190℃,  $[\alpha]_D^{26} + 7.12$  (CH<sub>3</sub>OH),

赤外線 (IR) (KCl): 3300, 3500 cm<sup>-1</sup>.

PMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.2 (C-Me), 3.0 (N-Me),

7.25 (芳香族H)。

## B. 1,3,2',6',3"-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニルシソマイシン

25gのシソマイシン及び13gの炭酸ナトリウムを625mlの水に溶解した。溶液を攪拌しな

ペル-N-ベンジルオキシカルボニル-3'',4''-N,O-カルボニルアミノグリコシド類

## A. 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-3'',4''-N,O-カルボニルゲンタマイシンC1a

60gの水素化ナトリウムを5mlの乾燥ジメチルホルムアミドに添加して得た混合物に、2gの実施例1Aの生成物を50mlの乾燥ジメチルホルムアミドに溶解した溶液を、窒素雰囲気中室温で攪拌下で1/2時間攪拌して添加した。反応混合物を2時間攪拌し、次いで不溶分を濾別した。濾液に100mlのクロロホルムを添加し、有機相を水で50mlずつ3回洗浄した。有機相を25g硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで減圧下で蒸発させた。生成した残液を15mlのクロロホルムに溶解し、75%ヘキサン：エーテル (15ml) に滴下した。沈殿を濾取し、25mlのヘキサンで洗浄すること

により1.82g(>95%)の1,3,2',6'-テトラ  
-N-ベンジルオキシカルボニル-3'',4''-N,O  
-カルボニルゲンタマイシンC1aを得た。

この化合物の物性は以下の通りである。

融点215℃(分解),  $[\alpha]_D^{26} + 63.4$ 。

赤外線(IR)(KCl)=3300, 3500, 1680,

1545, PMR(CDC $\text{Cl}_3$ ) $\delta$ 1.28(C-Me),

258(N-Me), 7.25(芳香族H)。

B. 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-  
3'',4''-N,O-カルボニルシンソマイシン

5gの実施例1Bの生成物を50mlのジメチル  
ホルムアミドに溶解した溶液に攪拌下で250mg  
の水酸化ナトリウムを添加した。反応混合物をア  
ルゴン中室温で2時間攪拌した。濾過し、濾液に  
2mlの氷酢酸を添加した。濾液を真空下で濃縮し、

A. 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル  
-2''-O-ベンゾイル-3'',4''-N,O-カルボニ  
ルゲンタマイシンC1a

10gの1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキ  
シカルボニル-3'',4''-N,O-カルボニルゲン  
タマイシンC1aを50mlの乾燥ピリジンに溶解し  
た溶液に、窒素雰囲気中攪拌下で10~15分間  
攪拌して2mlの塩化ベンゾイルを滴下した。反応混  
合物を1/2時間攪拌し、次いで浴温を30℃より  
低く保ちながら、ロータリーエバポレータにより  
ピリジンを除去した。薄黄色油状残査を100ml  
のクロロホルムに溶解した。有機相を水で50ml  
ずつ3回洗浄し、次いで25gの硫酸ナトリウム  
で乾燥した。クロロホルムを真空下で蒸発させた。  
黄色油状残査を少量のエーテルで粉砕すること  
により、11.0g(>95%)1,3,2',6'-テトラ-

特開 昭52-244(36)

残査を200mlのクロロホルム(塩基性アルミナ  
中に通じて精製したもの)で抽出した。クロロホ  
ルム抽出物を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、  
蒸発させて3.5gの1,3,2',6'-テトラ-N-ベン  
ジルオキシカルボニル-3'',4''-N,O-カルボニ  
ルシンソマイシンを得た。

この化合物の物性は以下の通りである。

融点210~213℃,  $[\alpha]_D^{26} + 68.8$  (C 0.22)

赤外線(IR)  $\tau_{max}$  (ヌジヨール) 3550,

1760, 1580 $\text{cm}^{-1}$ , PMR $\delta$ (CDC $\text{Cl}_3$ )

1.34(3H, 単線-4''-CH $_3$ ), 2.68(3H, 単線-3''-  
N-CH $_3$ ), 5.04(8H, 広い単線-CH $_2$ C $_6$ H $_5$ )。

### 実施例 3

ベル-N-ベンジルオキシカルボニル-2''-O-ヒドロ  
カルボンカルボニル-3'',4''-N,O-カルボニルアミ  
ノグリコシド

N-ベンジルオキシカルボニル-2''-O-ベンジ  
ル-3'',4''-N,O-カルボニルゲンタマイシン  
C1aを得た。融点120~123℃,  $[\alpha]_D^{26} + 73.6$

B. 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル  
-2''-O-ベンゾイル-3'',4''-N,O-カルボニ  
ルシンソマイシン

3gの実施例2Bの生成物を20mlの乾燥ピリ  
ジンに溶解した溶液に、アルゴン雰囲気中25℃  
で攪拌下で10分間攪拌して1.7mlの塩化ベンゾイ  
ルを添加した。全ての出発物質が反応するまで(薄  
層クロマトグラフィーで検出)室温で攪拌した。  
混合物を高真空下室温で蒸発させ、100mlのク  
ロロホルム(予め塩基性アルミナに通じておく)  
で固体残査を抽出した。クロロホルム抽出物を5  
%炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、硫  
酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発すること

より2.8gの1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-2"-O-ベンゾイル-3'',4''-N,O-カルボニルシソマイシンを得た。

この化合物の物性は以下の通りである。

融点157~160°C,  $[\alpha]_D^{25} +86$  (C 0.2),

赤外線 (IR)  $\nu_{max}$  (ヌジヨール) 3325, 1780,

1680, 1560  $cm^{-1}$ , PMR  $\delta$  (CDC  $Cl_3$ )

1.35 (4''-C-CH<sub>3</sub>), 2.74 (3''-N-CH<sub>3</sub>),

5.03 (CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)。

C. 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-2"-O-アセチル-3'',4''-N,O-カルボニルゲンタマイシンC1a

(1) 1,3,2',6',3''-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニル-2"-O-アセチルゲンタマイシンC1a

10gの1,3,2',6',3''-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニルゲンタマイシンC1aを5.0mlの乾

乾燥ジメチルホルムアミド中で1,3,2',6',3''-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニル-2"-O-アセチルゲンタマイシンC1aを水素化ナトリウムで処理した。実施例2Aに記載されたと同様の方法により、得られた生成物を単離、精製することにより1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-2"-O-アセチル-3'',4''-N,O-カルボニルゲンタマイシンC1aを得た。

D. 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-2"-O-アセチル-3'',4''-N,O-カルボニルシソマイシン

(1) 実施例3C(1)に記載されたと同様の方法によりピリジン中で1,3,2',6',3''-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニルシソマイシンを無水酢酸で処理した。実施例3C(1)に記載されたと同様の方法により、得られた生成物を単離、精製すること

特開 昭52-244(37)

乾燥ピリジンに溶解した溶液に、窒素雰囲気中、攪拌下10~15分間攪拌して1.4mlの無水酢酸を滴下した。反応混合物を1/2時間攪拌し、次いで浴温を30°Cより低く保ちながらロータリーエボレータによりピリジンを除去した。得られた残渣を100mlの酸を含有しないクロロホルムに溶解した。この有機溶液を水で50mlずつ3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空蒸発させた。得られた残渣を少量のエーテルで粉砕して精製することにより1,3,2',6',3''-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニル-2"-O-アセチルゲンタマイシンC1aを得た。

(2) 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-2"-O-アセチル-3'',4''-N,O-カルボニルゲンタマイシンC1a

実施例2Aに記載されたと同様の方法により、

により1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-2"-O-アセチルシソマイシンを得た。

(2) 実施例2Bに記載されたと同様の方法により、ジメチルホルムアミド中で1,3,2',6',3''-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニル-2"-O-アセチルシソマイシンを水素化ナトリウムで処理した。実施例2Bに記載されたと同様の方法で、得られた生成物を単離、精製することにより1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-2"-O-アセチル-3'',4''-N,O-カルボニルシソマイシンを得た。

#### 実施例 4

ベル-N-ベンジルオキシカルボニル-2"-O-ヒドロカルボンカルボニル-5-O-ヒドロカルボニルホルニ-3'',4''-N,O-カルボニルアミノグリコシド類

A. 1,3,2,6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニルゲンタマイシンC1a

1 g の 1,3,2,6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニルゲンタマイシンC1a を 5 ml のトリエチルアミン及び 15 ml のテトラヒドロフランに溶解した溶液を 0℃より低く冷却した。溶液を攪拌し、15 分間攪拌して 1 ml の塩化メタンスルホニルを 5 ml のテトラヒドロフランに溶解した溶液を添加した。反応混合物を 0℃で 2 時間攪拌した。反応混合物を 25 ml の水及び 25 ml のクロロホルムに添加した。有機相を水で 15 ml ずつ 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。クロロホルムを蒸発させ、黄色泡状残査を少量のエーテルで粉砕することにより 1.2 g (>95%) の 1,3,2,6'-テ

特開 昭52-244 (34)  
トラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニルゲンタマイシンC1aを得た。

この化合物の物性は以下の通りである。

融点 130℃,  $[\alpha]_D^{25} + 53.4$  (CHCl<sub>3</sub>),  
PMR (CHCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.35 (C-Me), 2.74 (N-Me),  
2.99 (OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.28 (4×C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 及び ベンゾイル)。

同様な方法でトリエチルアミン及びテトラヒドロフラン中で 1,3,2,6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-2"-O-アセチル-3",4"-N,O-カルボニルゲンタマイシンC1a を塩化メタンスルホニルで処理することにより 1,3,2,6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2"-O-アセチル-3",4"-N,O-カルボニルゲンタマイシンC1aを得た。

B. 1,3,2,6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニルジソマイシン

2.5 g の実施例 3 B の生成物を 15 ml の乾燥ピリジンに溶解した。溶液を 10℃に冷却し、4 ml の塩化メタンスルホニルを 10 分間攪拌して添加し、反応混合物を 1 晩放置し、25℃で真空下に反応混合物を濃縮した。残査を 150 ml の酸を含有しないクロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出物を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを蒸発させることにより 2.4 g の 1,3,2,6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニルジソマイシンを得た。

この化合物の物性は以下の通りである。

融点 84~88℃,  $[\alpha]_D^{25} + 21.3$  (C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>),

赤外線 (IR)  $\nu_{max}$  (ヌジヨール) 3325,

1750, 1540 cm<sup>-1</sup>, PMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>)

13.2 (4"-C-CH<sub>3</sub>), 2.68 (3"-N-CH<sub>3</sub>),

3.04 (5.0- $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}-\text{CH}_3$ ), 5.00 (-CH=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)。

#### 実施例 5

5-O-メタンスルホニル-2"-O-ベンゾイル-O-イリデン-N-ベンジルオキシカルボニルアミノグリコシド類

A(1) 5 g の 1,3,2,6,3'-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニルトブラマイシンを 25 ml の無水ジメチルホルムに溶解した溶液に 1 ml のベンズアルデヒド及び 300 mg の乾燥 p-トルエンスルホン酸を添加した。この溶液を密閉フラスコ中で 110℃に 4 時間加熱後冷却し、冷却溶液を 6 ml のアンバーライト (Amberlite®) IR-401S

(OH<sup>-</sup>形) 樹脂で処理した。樹脂を分別し、母液を真空下で蒸発させることにより、1,3,2',6',3"-ベンタ-N-ベンジルオキシカルボニル-4'',6''-O-ベンジリデントブラマイシンを含有する残渣を得た。

実施例3 A に記載されたと同様な方法によりピリジン中で1,3,2',6',3"-ベンタ-N-ベンジルオキシカルボニル-4'',6''-O-ベンジリデントブラマイシンを2当量の塩化ベンゾイルで処理し、得られた生成物を実施例3 A に記載されたと同様な方法により単離、精製することにより、1,3,2',6',3"-ベンタ-N-ベンジルオキシカルボニル-4'',6''-O-ベンジリデントブラマイシンを得た。

(2) 5 g の1,3-ジ-N-ベンジルオキシカル

ボニル-6',4'; 3'',4''-ジ-N,O-カルボニルゲンタマイシンBを1当量の塩化ベンゾイルで処理し、次いで実施例3 A に記載されたと同様な方法により単離、精製することにより、1,3-ジ-N-ベンジルオキシカルボニル-2',3'-O-シクロヘキシリデン-6',4'; 3'',4''-ジ-N,O-カルボニル-2''-ベンゾイルゲンタマイシンBを得た。

B. 実施例4 A に記載されたと同様な方法により、トリエテルアミン及びテトラヒドロフラン中で、実施例5 A において製造された各化合物を処理した。得られた各化合物を実施例4 A に記載されたと同様な方法により単離、精製することにより、1,3-ジ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2',3'-O-シクロヘキシリデン-6',4'; 3'',4''-ジ-N,O-カルボニル-

特開 昭52-244 (昭52)  
ボニル-6',4'; 3'',4''-ジ-N,O-カルボニルゲンタマイシンBを25 mlの無水ジメチルホルムアミドに溶解した溶液に5 mlの1,1-ジメトキシシクロヘキサン及び300 mgの乾燥p-トルエンスルホン酸を添加した。この溶液を密閉フラスコ中で110℃で4時間加熱した。溶液を冷却し、次いで冷却溶液を6 mlのアンバーライトIR-401S (OH<sup>-</sup>形) 樹脂で処理した。樹脂を分別し、母液を真空下で蒸発させることにより、1,3-ジ-N-ベンジルオキシカルボニル-2',3'-O-シクロヘキシリデン-6',4'; 3'',4''-ジ-N,O-カルボニルゲンタマイシンBを含有する残渣を得た。

実施例3 A に記載されたと同様な方法により、ピリジン中で1,3-ジ-N-ベンジルオキシカルボニル-2',3'-O-シクロヘキシリデン-6',4';

2''-O-ベンゾイルゲンタマイシンB及び1,3,2',6',3"-ベンタ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-4'',6''-O-ベンジリデントブラマイシンを得た。

#### 実施例 6

5-エビ-アジド-5-デオキシ-2''-O-ベンゾイル-ベル-N-ベンジルオキシカルボニルアミノグリコシド類

A. 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-2''-ベンゾイル-3'',4''-N,O-カルボニルゲンタマイシンC1a

12 g の1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2''-O-ベンゾイル-3'',4''-N,O-カルボニルゲンタマイシンC1a及び2 g のアジ化ナトリウムを30 mlのジメチルホルムアミド中で120℃で24時間



加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を真空下、60℃で除去した。残査を50mlの水と100mlのクロロホルムに溶解した。有機相を水で50mlずつ2回洗浄し、25gの硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させて白色固体を得た。この固体を少量のクロロホルムに溶解し、200gのシリカゲルでクロマトグラフィーを行なった。カラムをCHCl<sub>3</sub>/3%MeOHで溶離することにより6gの1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニルシソマイシンC<sub>1α</sub>を得た。この化合物は、融点195~200℃であり、また $[\alpha]_D^{26} + 88.9$  (CHCl<sub>3</sub>)であつた。

上記の方法に適用し、1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニルベルダマイシンを得た。

C. 実施例6Aに記載されたと同様な方法により、実施例5で製造された各5-O-メタンスルホンアミノグリコシド類をジメチルホルムアミド中アジ化ナトリウムで処理した。得られた生成物を実施例6Aに記載されたと同様な方法により単離、精製することにより、各々1,3-ジ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-2',3'-O-シクロヘキシリデン-6',4'; 3",4"-ジ-N,O-カルボニル-2"-O-ベンゾイルゲンタマイシンB及び1,3,2',6',3"-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-エビ-ア

特開 昭52-244 (40)

B. 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニルシソマイシン

(1) 2gの実施例4Bの生成物を15mlの乾燥ジメチルホルムアミドに溶解した。混合物を攪拌し、1.5gのアジ化ナトリウムを添加した。反応混合物をアルゴン中で120℃に1晩保つた。溶液を高真空下で濃縮した。残査を200mlの酸を含有しないクロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出物を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させることにより1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニルシソマイシンを得た。赤外線(ヌジヨール)  $\tau_{max} 2100cm^{-1}$ 。

(2) 同様な方法により、当量の対応する生成物を

ジド-5-デオキシ-4',2"-ジ-O-ベンゾイル-4",6"-O-ベンジリデントブラマイシンを得た。

#### 実施例 7

5-エビ-アミノ-5-デオキシアミノグリコシド類

A. 5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1α</sub>

6gの1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニルゲンタマイシンC<sub>1α</sub>を50mlの酢酸に溶解した溶液を、1gの30%パラジウム/活性炭を用い4気圧で室温で水添した。溶媒及び触媒を除去し(ゴム状残査を得)、得られた残査を25mlの2N水酸化ナトリウム水溶液中で100℃で4時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸で中和した。生成

した沈殿を濾過により除き、母液を10 mlまでに濃縮した。濃縮した母液をIRC-50 (H<sup>+</sup>形) 樹脂カラムに通した。カラムを200 mlの水で洗浄し、次いで100 mlの1 N 水酸化アンモニウム水溶液で溶離した。溶出液を蒸発乾固させ、残渣を親液化することにより、1 gの5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1a</sub>を得た。

この化合物の物性は以下の通りである。

融点112~116℃,  $[\alpha]_D^{26} + 167.0$  (H<sub>2</sub>O),

PMR (100MHz-D<sub>2</sub>O)

|   |      |                                      |
|---|------|--------------------------------------|
| δ | 1.21 | (3H, S, C-CH <sub>3</sub> )          |
|   | 2.00 | (1H, d, H-2 <sup>eq</sup> )          |
|   | 2.50 | (3H, S, N-CH <sub>3</sub> )          |
|   | 2.61 | (1H, d, J=10 Hz, H-3 <sup>ax</sup> ) |
|   | 3.39 | (1H, d, J=12 Hz, H-5 <sup>ax</sup> ) |

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>2</sub>。

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>2a</sub> 及び

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>2b</sub>。

#### C. 5-エビ-アミノ-5-デオキシシソマイシン

実施例6B-1の生成物を10 mlのテトラヒドロフラン及び50 mlの液体アンモニアの混合物に溶解した。2 gのナトリウムを攪拌下で混合物に徐々に添加し、攪拌を-40℃で2時間続けた。室温で1晩放置してアンモニアを蒸発させた。得られた残渣を25 mlの水に溶解し、100℃に1晩加熱した。溶液を冷却し、アンバーライトIRC-50 (H<sup>+</sup>) 樹脂に吸着させ、生成物を500 mlの1 N 水酸化アンモニウムで溶離した。水酸化アン

3.81 (1H, q, H-2<sup>ax</sup>)

3.82 (1H, d, J=12 Hz, H-5<sup>ax</sup>)

4.94 (1H, d, J=3 Hz, H-1')

5.06 (1H, d, J=3.5 Hz, H-1<sup>ax</sup>)

B. 同様にして、実施例7Aに記載された方法を行ない得られた生成物を単離することにより各々下記の化合物を得た。

5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1a</sub>。  
融点95-98℃,  $[\alpha]_D^{26} + 150.7^\circ$  (C 0.64, H<sub>2</sub>O)。

5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>2</sub>。

5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>2a</sub>。

5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>2b</sub>。

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1a</sub>。

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1</sub>。

モニウム溶出液を高真空下で濃縮することにより油状生成物を得た。この物質をシリカゲル50 gでクロマトグラフィーを行ない、クロロホルム/メタノール/15%水酸化アンモニウム(2:1:1)で溶出することにより102 mgの5-エビ-アミノ-5-デオキシシソマイシンを得た。この化合物は融点110~116℃,  $[\alpha]_D^{26} + 185.2$  (C 0.32)であつた。

(2) 同様にして上の方法を行なうことにより各々下記の化合物を得た。

5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質G-52。

5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質66-40D。

5-エビ-アミノ-5-デオキシペルダマイシン。

5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質66-40B。

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗  
生物質66-40D.

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシシ  
マイシン.

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシペ  
ルマイシン.

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗  
生物質66-40B.

1-N-プロピル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ  
シマイシン.

1-N-( $\alpha$ -ブチル)-5-エビ-アミノ-5-デオ  
キシシマイシン.

1-N-( $\delta$ -アミノブチル)-5-エビ-アミノ-5  
-デオキシシマイシン.

1-N-( $\gamma$ -アミノプロピル)-5-エビ-アミノ-  
5-デオキシシマイシン.

1-N-( $\beta$ -メチルプロピル)-5-エビ-アミノ-  
5-デオキシシマイシン.

1-N-( $n$ -ペンチル)-5-エビ-アミノ-5-デ  
オキシシマイシン.

1-N-( $\delta$ -ヒドロキシブチル)-5-エビ-アミ  
ノ-5-デオキシシマイシン.

1-N-( $\omega$ -ヒドロキシオクチル)-5-エビ-アミ  
ノ-5-デオキシシマイシン 及び

1-N-( $\mu$ -アミノエチル)-5-エビ-アミノ-5  
-デオキシシマイシン.

D. 実施例7Aに記載されたと同様な方法により、  
実施例6Cで製造された各5-エビ-アジド-5  
-デオキシ-ペル-N-保護-ペル-O-保護ア  
ミノグリコシド類及び類似化合物を水酸化した。更  
に、これら化合物を上述のように2N水酸化ナト  
リウムで処理し、更に水蒸気浴中で1時間80℃  
酢酸/水で処理することにより全てのアセタール  
またはケタール基を除去した。

得られた生成物を実施例7Aに記載されたと同  
様の方法により単離、精製することにより各々下

1-N-( $\gamma$ -メチルブチル)-5-エビ-アミノ-5  
-デオキシシマイシン.

1-N-( $\beta$ -メチルブチル)-5-エビ-アミノ-5  
-デオキシシマイシン.

1-N-( $\beta$ ,  $\beta$ -ジメチルプロピル)-5-エビ-ア  
ミノ-5-デオキシシマイシン.

1-N-( $\beta$ -エチルブチル)-5-エビ-アミノ-5  
-デオキシシマイシン.

1-N-( $n$ -オクチル)-5-エビ-アミノ-5-デ  
オキシシマイシン.

1-N-( $\beta$ -プロベニル)-5-エビ-アミノ-5-  
デオキシシマイシン.

1-N-( $\beta$ -エチル- $\beta$ -ヘキセニル)-5-エビ-  
アミノ-5-デオキシシマイシン.

1-N-ベンジル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ  
シマイシン.

1-N-フェネチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ  
シマイシン.

1-N-シクロヘキシルメチル-5-エビ-アミノ-5  
-デオキシシマイシン.

記の化合物を得た。

5-エビ-アミノ-5,3',4'-トリデオキシカナマイ  
シンB.

5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンB.

5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンB<sub>1</sub>.

5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質JI-20A.

5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質JI-20B.

5-エビ-アミノ-5-デオキシカナマイシンB.

5-エビ-アミノ-5-デオキシトラマイシン.

5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンX<sub>2</sub>.

5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質G-418.

5-エビ-アミノ-5-デオキシカナマイシンA.

5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンA.

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5,3',4'-トリデ  
オキシカナマイシンB.

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲン  
タマイシンB。

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲン  
タマイシンB<sub>1</sub>。

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗  
生物質JI-20A。

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗  
生物質JI-20B。

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシカナ  
マイシンB。

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシトプ  
ラマイシン。

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲン  
タマイシンX<sub>1</sub>。

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗  
生物質G-418。

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシカナ  
マイシンA。

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲン  
タマイシンA。

を凍結乾燥し(薄褐色の固体を得)、次いで25  
gのシリカゲルカラムでクロマトグラフィーを行  
ないクロロホルム:メタノール:7%水酸化アン  
モニウム(2:1:1)で溶離することにより  
186.4mgの5-エビ-アジド-5-デオキシゲ  
ンタマイシンC<sub>1a</sub>を得た。融点115~121°C。

$[\alpha]_D^{26} + 133.9$ 。

B. 同様にして実施例8A記載の方法を行ない、  
得られた生成物を単離することにより各々下記の  
化合物を得た。

5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1</sub>。  
融点95~98°C。  $[\alpha]_D^{26} + 129.5^\circ$   
(C 0.46, H<sub>2</sub>O)。

5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>2</sub>。

5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>3a</sub>。

5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>3b</sub>。

## 実施例 8

5-エビ-アジド-5-デオキシアミノグリコシド類

A. 5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1a</sub>

1gの1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシ  
カルボニル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-  
2"-O-ベンゾイル-3",4"-O-カルボニルゲン  
タマイシンC<sub>1a</sub>を25mlの1:1ジオキサン/水  
及び25mlの10%水酸化ナトリウム中で24時  
間還流させた。溶液を蒸発乾固させ、残渣を10  
mlの水に溶解し、酢酸で中和した。溶液を蒸発さ  
せ、残渣を5mlの水に溶解し、20gのアンバー  
ライトIRC-50(H<sup>+</sup>形)樹脂カラムに通し、カラ  
ムを200mlの水、次いで100mlの水酸化アン  
モニウムで洗浄した。水酸化アンモニウム溶出液  
を集め、蒸発させることにより残渣を得た。残渣

5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質G-52。

5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質66-40D。

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲン  
タマイシンC<sub>1a</sub>。

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲン  
タマイシンC<sub>1</sub>。

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲン  
タマイシンC<sub>2</sub>。

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲン  
タマイシンC<sub>3a</sub>。

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲン  
タマイシンC<sub>3b</sub>。

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲン  
タマイシンG-52 及び

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシ抗  
生物質66-40D。

C. 5-エビ-アジド-5-デオキシシノマイシン

同様にして実施例8A記載の方法を行ない、得

られた生成物を単離することにより5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシンを得た。

融点165~170℃(分解)。

マスペクトル(M)<sup>+</sup> m/e 472;

モノサツカロイド類 m/e 160, 127;

2-デオキシストレブタミシン類 m/e 216, 198, 188, 170;

ジサツカロイド類 m/e 342, 314, 296,

m/e 347, 375, 329。

CMR(D<sub>2</sub>O):δ

PPM:1492, 1024, 980, 972, 848,

797, 731, 699, 686, 639(2C), 489,

477, 471, 429, 377, 362, 258, 224,

5-エビ-アジド-5-デオキシベルダマイシン,

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン,

1-N-(β-エチルブチル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン,

1-N-(n-オクチル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン,

1-N-(β-プロベニル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン,

1-N-(β-エチル-β-ヘキセニル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン,

1-N-ベンジル-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン,

1-N-フェネチル-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン,

1-N-シクロヘキシルメチル-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン,

1-N-(δ-ヒドロキシブチル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン,

1-N-(ω-ヒドロキシオクチル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン 及び

1-N-(β-アミノエチル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン。

特開 昭52-244(44)

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシベルダマイシン,

1-N-プロピル-5-エビ-アジド-5-デオキシベルダマイシン,

1-N-(n-ブチル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン,

1-N-(δ-アミノブチル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン,

1-N-(γ-アミノプロピル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン,

1-N-(β-メチルプロピル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン,

1-N-(n-ペンチル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン,

1-N-(γ-メチルブチル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン,

1-N-(β-メチルブチル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン,

1-N-(β,β-ジメチルプロピル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン,

D. 実施例8Aに記載されたと同様な方法により実施例6Cで製造されたベル-N-保護-ベル-O-保護アミノグリコシド類及び類似化合物の各々を10%水酸化ナトリウムで24時間処理した。更に、この水酸化ナトリウム処理により得られた各中間体を水蒸気浴中で80%酢酸/水で1時間で処理することにより全てのアセタールまたはケタール保護基を除去した。得られた生成物各々を単離、精製することにより各々下記の化合物を得た。

5-エビ-アジド-5,3',4'-トリデオキシカナマイシンB,

5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンB,

5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンB<sub>1</sub>,

5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質JI-20A,

5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質JI-20B.

5-エビ-アジド-5-デオキシカナマイシンB.

5-エビ-アジド-5-デオキシトブラマイシン.

5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質66-40B.

5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンX.

5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質G-418.

5-エビ-アジド-5-デオキシカナマイシンA.

5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンA.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5,3',4'-トリデオキシカナマイシンB.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンB.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンB.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質JI-20A.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質JI-20B.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシカナマイシンB.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシトブラマイシン.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質66-40B.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンX.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質G-418.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシカナマイシンA 及び

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンA.

#### 実施例 9

##### 5-エビゲンタマイシンC:

A. 2gの1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキ

シカルボニル-5-O-メタンシルボニル-2'-O-ベンゾイル-3',4'-N,O-カルボニルゲンタマイシンC:を15mlのジメチルホルムアミドに添加し、煮沸温度で18時間加熱し、次いで溶液を蒸発させることによりN-保護-O-保護中間体を含有する残値を得た。

B. この残値を酢酸に溶解し30%パラジウム担持木炭500mgを添加し、室温で4気圧の初期水素圧を用いて水素した。触媒を分別し、母液を蒸発させて残値を得た。残値を25mlの5%水酸化ナトリウムに溶解し、100℃で4時間加熱した。溶液を冷却し、アンバーライトIRC-50(H<sup>+</sup>)形カラムに通し、樹脂カラムを充分水洗し、次いで生成物を200mlの1N水酸化アンモニウムで洗脱した。水酸化ナトリウム溶出液を濃縮して5-

エビゲンタマイシンC:を含有する残値を得た。生成物を、シリカゲルを用い、クロロホルム:メタノール:15%水酸化アンモニウム(2:1:1)溶媒系の下層で溶離することによりクロマトグラフィーを行なうことにより精製した。薄層クロマトグラフィー法で測定して、よく似た溶出液を合せ、親液化することにより、5-エビゲンタマイシンC:を白色固体として得た。

融点115~120℃,  $[\alpha]_D^{25} +13.65^\circ$  (C, 0.32水); マススペクトル: (M)<sup>+</sup>/e 477, (M+1)<sup>+</sup>/e 478.

モノサツカロイド類  $m/e$ : 157-ブルプロサミンAイオン  
 $m/e$ : 160, 142-ガロサミンイオン  
 $m/e$ : 191, 173, 163, 145-5-エビ-2-デオキシストレプタミンイオン.

ジサツカロイド類 350.322.304.  
347.319.301.

NMR:  $\delta$  (100 MHz, D<sub>2</sub>O)

|                          |   |                         |
|--------------------------|---|-------------------------|
| 5.08. d. J=3.8 Hz        | } | H'-1' 及び H-1''          |
| 4.99. d. J=3 Hz          |   |                         |
| 4.39. 広い単線               |   | H-5                     |
| 3.93. d. J=12.5 Hz       |   | H-5'' eq.               |
| 3.77. dd. J=11. J=3.6 Hz |   | H-2''                   |
| 3.30. d. J=12.5 Hz       |   | H-5'' ax                |
| 2.66. d. J=10.5 Hz       |   | H-3''                   |
| 2.53. 単線                 |   | N-CH <sub>3</sub> (3'') |
| 2.33. 単線                 |   | N-CH <sub>3</sub> (6')  |
| 2.05. m                  |   | H-2 eq                  |
| 1.23. s                  |   | C-CH <sub>3</sub> (4'') |
| 1.04. d. J=7 Hz          |   | CH-CH <sub>3</sub> (6') |

C. 代りに、実施例 9 で製造した中間体中の N-保護基及び O-保護基を、中間体を 1~2 N 水酸

-50 (H<sup>+</sup>) 樹脂カラムに通す。樹脂を充分水洗し、生成物を 100 ml の 1 N 水酸化アンモニウムで溶解する。水酸化アンモニウム溶出液を濃縮して残渣とし、この残渣を実施例 9 B に記載されたと同様な方法で精製することにより 5-エビゲンタマイシン C<sub>1</sub> を得た。

#### 実施例 10

他の 5-エビ-4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類

A. (1) 実施例 9 A 及び 9 B に記載されたと同様な方法により下記のアミノグリコシド誘導体各々をジメチルホルムアミドで過流温度で処理し、次いで得られた O-保護-N-保護中間体各々を酢酸中パラジウム担持木炭の存在下水系し、得られた 2''-O-ベンゾイル-3'', 4''-N,O-カルボニ

特開 昭52-244 (46)

化ナトリウムと共に、反応混合物の一部を薄層クロマトグラフィー法で分析して保護基が除去されてしまうまで (通常 24~48 時間) 加熱することにより除去した。得られた生成物を実施例 9 B に記載されたと同様な方法で単離、精製した。

D. あるいは、下記の方法により、実施例 9 A で記載されたように製造された中間体から N-保護基及び O-保護基を除去してもよい。実施例 9 A の生成物を 10 ml のテトラヒドロフラン及び 50 ml の液体アンモニアとの混合物に溶解する。2 g のナトリウムを撈拌下で混合物に添加し、撈拌を 2 時間続ける。1 晩で室温まで戻すことによりアンモニアを蒸発させる。得られた残渣を 10 ml の 5% 水酸化ナトリウムに溶解し、100℃で 4 時間加熱する。溶液を冷却し、アンバーライト IRC

ル-5-エビアミノグリコシド各々を水酸化ナトリウムで 100℃で処理した。

- 1) 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2''-O-ベンゾイル-3'', 4''-N,O-カルボニルゲンタマイシン C<sub>1a</sub>.
- 2) 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2''-O-ベンゾイル-3'', 4''-N,O-カルボニルゲンタマイシン C<sub>1</sub>.
- 3) 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2''-O-ベンゾイル-3'', 4''-N,O-カルボニルゲンタマイシン C<sub>2a</sub>.
- 4) 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2''-O-ベンゾイル-3'', 4''-N,O-カルボニルゲンタマイシン C<sub>2b</sub>.

得られた生成物各々を実施例 9 B に記載されたと同様な方法により単離、精製することにより、各々 5-エビゲンタマイシン C<sub>1a</sub>, 5-エビゲン

タマイシンC<sub>2</sub>、及び5-エビゲンタマイシン

C<sub>2</sub>を得た。

(2) あるいは、実施例10Aの各出発物質を還元温度でジメチルホルムアミドで処理した後、かくして生成した中間体各々を実施例9Cの方法に従つて水酸化ナトリウムで処理することにより、または実施例9Dの方法によりアンモニア中ナトリウムで還元した後水酸化ナトリウムで処理することにより保護基を除去することもできる。

B. 実施例9A及び9Dに記載されたと同様な方法により、下記のアミノグリコシド誘導体各々を還元温度でジメチルホルムアミドで処理した後、得られたN-保護-O-保護中間体を液体アンモニア中ナトリウムで処理し、次いで100℃で水酸化ナトリウムで処理した。

5-エビソマイシン、融点135~138℃  
(分解)

5-エビペルダマイシン、融点110-113℃、  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +159.7(H<sub>2</sub>O)

5-エビ-抗生物質G-52、

5-エビ-抗生物質66-40D、

5-エビ-抗生物質66-40B、

(2) あるいは、還元温度でジメチルホルムアミドで処理した後、かくして生成した中間体各々を実施例9Cの方法により水酸化ナトリウムで処理することにより保護基を除去し、対応する5-エビアミノグリコシド類を得ることができる。

C. (1) 実施例9A及び9Bに記載されたと同様な方法で下記のアミノグリコシド誘導体を還元温度でジメチルホルムアミドで処理した後、得られた中間体をパラジウム担持木炭を用い酢酸中で水素

1) 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニルソマイシン、

2) 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニルペルダマイシン、

3) 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニル-抗生物質G-52、

4) 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニル-抗生物質66-40D、

5) 1,3,2',6',3"-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2",4"-ジ-O-ベンゾイル-抗生物質66-40B、

得られた生成物を実施例9Dに記載されたと同様な方法により単離、精製することにより、各々下記の化合物を得た。

し、次いで、得られた生成物を水酸化ナトリウムで処理した。

1) 1,3,2',3"-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-3',2"-トリ-O-ベンゾイル-4',6'-O-ベンジリデンゲンタマイシンA、

2) 1,3-ジ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2',3'-O-シクロヘキシリデン-6',4';3",4"-ジ-N,O-カルボニル-2"-O-ベンゾイルゲンタマイシンB、

3) 1,3-ジ-N-ベンジルオキシ-5-O-メタンスルホニル-2',3'-O-シクロヘキシリデン-6',4';3",4"-ジ-N,O-カルボニル-2"-O-ベンゾイルゲンタマイシンB<sub>1</sub>、

4) 1,3,2'-トリ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-4',6'-O-シクロヘキシリデン-2"-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニルゲンタマイシンX<sub>2</sub>、

5) 1,3,2'-トリ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-4',6'-O-シクロヘキシリデン-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニル-抗生物質G-418、



- 6) 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-3',4'-O-ベンジリデン-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニル-抗生物質JI-20A.
- 7) 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-3',4'-O-ベンジリデン-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニル-抗生物質JI-20B.
- 8) 1,3,2',6',3"-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-5-O-メタンスルホニル-3',4',4",6"-ジ-O-ベンジリデン-2"-O-ベンゾイルカナマイシンB.
- 9) 1,3,2',6',3"-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-4',2"-ジ-O-ベンゾイル-4",6"-ベンジリデントブラマイシン.
- 10) 1,3,6',3"-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2',3';4",6"-ジ-O-ベンジリデン-4',2"-ジ-O-ベンゾイルカナマイシンA 及び 1,3,6',3"-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-3',4';4",6"-ジ-O-ベンジリデン-2',2"-ジ-O-ベンゾイルカナマイシンAとの混合物.

5-エビ-抗生物質G-418.

5-エビ-抗生物質JI-20A.

5-エビ-抗生物質JI-20B.

NMR: (D<sub>2</sub>O, ext. TMS): 5.17 (d, J=4Hz, 1"-M); 5.13 (d, J=3Hz, 1'-H); 2.62 (N-Me); 1.20 (d, J-Hz, C<sub>6</sub>"-CH<sub>3</sub>); 1.20 δ (C<sub>4</sub>-, -CH<sub>3</sub>)

CMR: (D<sub>2</sub>O, diox, ref.): 102 (C<sub>1</sub>); 96.4 (C<sub>1</sub>" ); 85.8 および 80.5 ppm (C<sub>4</sub> および C<sub>6</sub>)

5-エビカナマイシンB.

5-エビトラマイシン.

5-エビカナマイシンA.

5-エビ-3',4'-ジデオキシカナマイシンB.

特開 昭52-244 (48)

- 11) 1,3,2',6',3"-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2"-O-ベンゾイル-4",6"-O-ベンジリデン-3',4'-ジデオキシカナマイシンB.

(2) 上記の実施例10C(1)で得られた各O-イリデン-5-エビアミノグリコシド類を50%酢酸水溶液に溶解し、溶液を水蒸気浴中1時間加熱した。反応混合物を真空蒸発させ各々5-エビアミノグリコシドを含有する残査を得た。更に、実施例9Bに記載されたと同様なクロマトグラフィー法によりこれら化合物各々を精製することにより各々下記の化合物を得た。

5-エビゲンタマイシンA.

5-エビゲンタマイシンB.

5-エビゲンタマイシンB<sub>1</sub>.

5-エビゲンタマイシンX<sub>2</sub>.

#### 実施例 11

5-エビシソマイシン及び1-N-アルキル-5-エビシソマイシン

##### A. 5-エビシソマイシン

1.2gの1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニルシソマイシン及び1.0gのテトラ-N-ブチルアンモニウムアセテートを10mlのジメチルホルムアミドに添加した。120℃で16時間加熱し、蒸発させて残査を得、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空下で蒸発させ、1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-エビ-O-アセチル-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-

カルボニルシソマイシンを含有する残渣を得た。

(2) 上記の実施例 11 A (1) で得られた残渣を 10 ml のジメチルスルホキシドに溶解した。2 g の水酸化カリウムを 4 ml の水に溶解した溶液を添加し、100℃で24時間加熱した。反応混合物を冷却し、80 ml のアンバーライト IRC-50 (H<sup>+</sup>) を添加し、混合物を1時間攪拌し、次いで樹脂を分離し、水洗した後、10 N 水酸化アンモニウムで溶出した。水酸化アンモニウム溶出液を合せて真空下で濃縮し、得られた残渣を 25 g のシリカゲルを用い 2 : 1 : 1 のクロロホルム : メタノール : 10 N 水酸化アンモニウム溶媒系の下層で分離した。薄層クロマトグラフィーで検定して 5-エビシソマイシンを含有するよく似た溶出液を合せ、合せた溶出液を蒸発させて 5-エビシソマイシン

の残渣を得た。融点 135 ~ 138℃ (分解)。

$[\alpha]_D^{26} + 187.3 (D=0)$ 、マススペクトル (M)<sup>+</sup>

<sup>m/e</sup> 447, (M+1)<sup>+</sup> <sup>m/e</sup> 448

モノサツカロイド類 <sup>m/e</sup> 160, 127。

2-デオキシ-5-エピストレブタミン類  
<sup>m/e</sup> 191, 173, 163, 145。

ジサツカロイド類 <sup>m/e</sup> 317, 289, 271  
<sup>m/e</sup> 350, 322, 304

PMR (δ) D<sub>2</sub>O :

5.14 d, J=2.5 Hz 1' -H

5.07 d, J=4.0 Hz 1'' -H

4.89 広い単線 4' -H

4.37 広い単線 5-H

3.94 d, J=12.5 Hz 5'' e -H

3.77 q. 2'' -H

3.39 d, J=12.0 Hz 5'' a -H

3.21 (2H) 広い単線 6' -H

2.65 d, J=11 Hz 3'' -H

2.52 単線 3'' -N-CH<sub>3</sub>

1.23 単線 4'' -C-CH<sub>3</sub>

CMR (D<sub>2</sub>O) :

PPM : δ 150.3, 102.6, 97.1 (2C), 85.8,

80.9, 73.3, 70.3, 69.7, 68.5,

64.0, 48.1, 47.2, 47.1, 43.2,

37.7, 36.4, 25.6, 22.4.

#### B. 1-N-エテル-5-エビシソマイシン

(1) 必要とする中間体、すなわち 1-N-エテル-1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2''-O-ベンゾイル-3'',4''-N,O-カルボニルシソマイ

シンを実施例 1 ~ 4 の方法に従って 1-N-エテルシソマイシンを反応させることにより製造した。

実施例 11-A に記載されたと同様な方法により、ジメチルホルム中、テトラ-ル-ブチルアンモニウムアセテートの存在下、1-N-エテル-1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-5-O-メタンスルホニル-2''-O-ベンゾイル-3'',4''-N,O-カルボニルシソマイシンを 120℃で16時間処理した。得られた 5-エビ-O-アセテート誘導体を実施例 11-A (1) に記載された方法により単離し、次いで実施例 11-A (2) の方法によりこの誘導体を水酸化カリウム水溶液で処理した後、上述の通りクロマトグラフィー法により精製することにより 1-N-エテル-5-エビシソマイシンを得た。融点 118 ~

122℃(分解)・マススペクトル(M)<sup>+</sup> m/e

475. (M+1)<sup>+</sup> m/e 476.

モノサツカロイド類 m/e 160. 127.

1-N-エチル-2-デ

オキシ-5-エビス

トレプタミン類 m/e 219. 201. 191.  
173.

ジサツカロイド類 m/e 345. 317. 299.  
m/e 378. 350. 322.

PMR(δ)D<sub>2</sub>O:

5.14 d, J=25Hz 1'-H

5.00 d, J=4.1Hz 1''-H

4.9 広い単線 4''-H

4.38 広い単線 5-H

3.93 d', J=12.5Hz 5''e-H

3.78 q. 2''-H

3.38 d, J=12.5Hz 5''a-H

3.21(1H) 広い単線

2.65 d, J=11.0Hz 3''-H

2.52 単線 3''-N-CH<sub>3</sub>

1.22 単線 4''-C-CH<sub>3</sub>

1.07 三重線 1-N-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>

CMR(D<sub>2</sub>O):

PPM: δ 149.8. 102.9. 97.4. 97.0. 83.9.

80.5. 73.2. 70.1. 69.6. 68.5.

63.9. 54.5. 47.1. 47.0. 43.1.

40.8. 37.5. 33.0. 25.6. 22.4.

14.6.

C. 他の1-N-アルキル-5-エビアミノグリコシル  
誘導体

(1) 実施例11-Aに記載されたと同様な方法  
により、対応する5-エビ-O-アセチル誘導体

を経て各々下記の化合物を得た。

1-N-プロピル-5-エビソマイシン。

1-N-(n-ブチル)-5-エビソマイシン。

1-N-(δ-アミノブチル)-5-エビソマイシン。

1-N-(γ-アミノプロピル)-5-エビソマイシ  
ン。

1-N-(β-メチルプロピル)-5-エビソマイシ  
ン。

1-N-(n-ペンチル)-5-エビソマイシン。

1-N-(γ-メチルブチル)-5-エビソマイシン。

1-N-(β-メチルブチル)-5-エビソマイシン。

1-N-(β,β,ジメチルプロピル)-5-エビソ  
マイシン。

1-N-(β-エチルブチル)-5-エビソマイシン。

1-N-(n-オクチル)-5-エビソマイシン。

1-N-(β-プロベニル)-5-エビソマイシン。

1-N-(β-エチル-β-ベキシニル)-5-エビシ  
ソマイシン。

1-N-ベンジル-5-エビソマイシン。

1-N-フェネチル-5-エビソマイシン。

1-N-シクロヘキシルメチル-5-エビソマイシン。

1-N-(δ-ヒドロキシブチル)-5-エビソマイ  
シン。

1-N-(ω-ヒドロキシオクチル)-5-エビソマ  
イシン。

1-N-(β-アミノエチル)-5-エビソマイシン。

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシンC<sub>1</sub>a。

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシンC<sub>1</sub>。

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシンC<sub>2</sub>。

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシンC<sub>2</sub>a。

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシンC<sub>2</sub>b。

1-N-エチル-5-エビ-抗生物質G-52。

1-N-エチル-5-エビペルダマイシン、

1-N-エチル-5-エビ-抗生物質66-40D。

(2) 実施例11-A(1)の方法により、テトラ-N-ブチルアンモニウムアセテートの存在下、1当量の5-O-メタンスルホニル-2"-O-ベンゾイル-O-イリデン-N-ベンゾイルカルボニル中間体の1-N-エチル誘導体をジメチルホルムアミドで処理し、次いで、得られた5-エビ-O-アセチル-N-保護-O-保護中間体を実施例11-A(2)の方法により水酸化カリウム水溶液で処理した後、かくして得られたO-イリデン-5-エビ-4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタマイシンを実施例10-Cに記載されたと同様の方法により50%酢酸水溶液で処理することにより、各々下記の化合物

を得た。

1-N-エチル-5-エビ-3',4'-ジデオキシカナマイシンB、

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシンB、

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシンB<sub>1</sub>、

1-N-エチル-5-エビ-抗生物質JI-20A、

1-N-エチル-5-エビ-抗生物質JI-20B、

1-N-エチル-5-エビカナマイシンB、

1-N-エチル-5-エビトブラマイシン、

1-N-エチル-5-エビ-抗生物質66-40B、

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシンX<sub>2</sub>、

1-N-エチル-5-抗生物質G-418、

1-N-エチル-5-エビカナマイシンA、

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシンA。

## 実施例 12.

5-エビゲンタマイシン C<sub>1a</sub>

A. 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニル-5-デヒドロゲンタマイシン C<sub>1a</sub>

1.2gの1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニルゲンタマイシンC<sub>1a</sub>を5mlのアセトンに溶解した溶液に、20℃で20分間養して、1gの三酸化クロムを1mlの濃硫酸及び1mlの水に溶解して製造したジョーンズ試薬(Jones Reagent)を添加した。溶液の攪拌を室温で16時間続け、次いでクロロホルムで抽出し、クロロホルム抽出物を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を蒸発させることにより1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-2"-O-ベンゾイル-

3",4"-N,O-カルボニル-5-デヒドロゲンタマイシンC<sub>1a</sub>を得た。

B. 1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニル-5-エビゲンタマイシン C<sub>1a</sub>。

実施例12-Aで製造したN-保護-O-保護-5-デヒドロゲンタマイシンC<sub>1a</sub>を10mlのメタノールに溶解した。100mgのホウ水素化ナトリウムを添加し、混合物を40℃で4時間加熱した。溶液を冷却し、溶媒を真空下で除去し、得られた残渣をクロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出物を合せて水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させることにより、1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-2"-O-ベンゾイル-3",4"-N,O-カルボニル-5-エビゲンタマイシンC<sub>1a</sub>を含有する残渣を得た。

C. 2'-O-ベンゾイル-3',4'-N,O-カルボニル-5-エビゲンタマイシンC<sub>1a</sub>

実施例12-Bで得られた生成物を1.5 mlの酢酸に溶解し、200 mlの30%パラジウム担持木炭を用いて室温で4気圧の初期圧で18時間水素した。濾過し濾液を真空下で蒸発させることにより2'-O-ベンゾイル-3',4'-N,O-カルボニル-5-エビゲンタマイシンC<sub>1a</sub>を含有する残渣を得た。

D. 5-エビゲンタマイシンC<sub>1a</sub>

実施例12-Cの生成物を10 mlの5%水酸化ナトリウムに溶解し、100℃で4時間加熱し、冷却後、溶液をアンバーライトIRC-50(H<sup>+</sup>)樹脂に通し、樹脂を充分水洗し、生成物を100 mlの1N水酸化アンモニウムで溶出した。水酸化ア

溶液にアルゴン雰囲気中で11.2 gの三酸化クロム-ビリジジン錯体を添加した。得られたスラリーを造流温度で加熱した。更に12.1 gの三酸化クロム-ビリジジン錯体を22時間後に、そして更に11.2 gの三酸化クロム-ビリジジン錯体を25時間後に添加した。薄層クロマトグラフィーで測定して反応が完結した後(通常約28時間)、約500 mlの溶媒を真空下で蒸発させ、得られた溶液に600 mlのエーテルを添加し、得られたタール状の酸からエーテル性溶液をデカント法で除去し、沈殿を200 mlのエーテルで洗浄した。エーテル性溶液を合せ飽和炭酸水素ナトリウム溶液で(2回)、1N塩酸で(3回)次いで水で(2回)洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、真空下で蒸発させることにより1,3,2',6',3''-ペン

タ-N-ベンジルオキシカルボニル-2''-O-アセチル-5-エビゲンタマイシンC<sub>1a</sub>を含有する残渣を得た。シリカゲルカラムを用い、クロロホルム:メタノール:15%水酸化アンモニウム(2:1:1)溶媒系の下層で溶離することによつてクロマトグラフィーを行なうことにより精製した。薄層クロマトグラフィーで測定してよく似た溶出液を合せ、合せた溶出液を蒸発させ5-エビゲンタマイシンC<sub>1a</sub>を含有する残渣を得た。融点145~152℃,  $[\alpha]_D^{25} + 14.9^\circ \text{C} (\text{C}, 0.55, \text{H}_2\text{O})$ 。

E. 1,3,2',6',3''-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニル-2''-O-アセチル-5-デヒドロゲンタマイシンC<sub>1a</sub>

10 gの1,3,2',6',3''-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニル-2''-O-アセチルゲンタマイシンC<sub>1a</sub>を600 mlのジクロルメタンに溶解した

タ-N-ベンジルオキシカルボニル-2''-O-アセチル-5-デヒドロゲンタマイシンC<sub>1a</sub>を含有する残渣(8.2 g)を得た。700 gのシリカゲル「乾燥」カラムでクロマトグラフィーを行なうことにより更に精製した。カラムを60%酢酸エチル/40%クロロホルムで展開し、生成物を酢酸エチルで溶離し、溶出液を合せ、蒸発させることにより1,3,2',6',3''-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニル-2''-O-アセチル-5-デヒドロゲンタマイシンC<sub>1a</sub>を含有する残渣(4.6 g)を得た。NMR: (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, (3:1));  $\delta$  2.93 (N-CH<sub>3</sub>), 1.90 (CH<sub>3</sub>COO), 1.04 (C-CH<sub>3</sub>), PPM, CMR: (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD(3:1)); 201 PPM (C=O)。

上記したと同様な方法により1,3,2',6'-テトラ

-N-ベンジルオキシカルボニル-2'-O-アセチル-3',4'-N,O-カルボニルゲンタマイシン C<sub>1a</sub> を三酸化クロム-ピリジン錯体で処理した。得られた生成物を上記と同様な方法により単離、精製することにより1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-2'-O-アセチル-3',4'-N,O-カルボニル-5-デヒドロゲンタマイシン C<sub>1a</sub> を得た。

F. 2.1 g の1,3,2',6',3''-ペンタ-N-ベンジルオキシカルボニル-2'-O-アセチル-5-デヒドロゲンタマイシン C<sub>1a</sub> を40 ml の乾燥テトラヒドロフランに溶解した溶液にアルゴン雰囲気中で8 ml の1N「L-セレクトライド (L-Selectride)」(ホウ水素化リチウムトリ-sec-ブチルのテトラヒドロフラン溶液)を添加した。混合物を室温

G. 3',4''-N,O-カルボニル-5-エビゲンタマイシン C<sub>1a</sub>

上記実施例12-Fの第一段落で得られた生成物(2.2 g)を20 mlの乾燥テトラヒドロフランに溶解し、溶液を-75~-85℃に冷却し、300 mlのアンモニアを反応器中に凝縮させた。2.2 gのナトリウム金属を添加し、反応混合物を2.5時間激しく攪拌した。20 mlの水を混合物に徐々に添加し、室温まで加温することによりアンモニアを蒸発させた。残存する溶液をバイオレックス(Bio Rex) 70陽イオン交換樹脂(100 ml, H<sup>+</sup>形)に吸収させた。中性不純物を水(400 ml)で洗い落とし、生成物を1.5 N水酸化アンモニウムで溶離した。薄層クロマトグラフィーで測定してよく似た水酸化アンモニウム溶出液を合せ、真

特開 昭52-244 (53)  
雰囲気中、室温で20時間攪拌し、400 mlの塩化ナトリウム水溶液に添加し、酢酸エチルで80 mlずつ3回抽出した。酢酸エチル抽出物を合せ、3回(若干の塩化ナトリウムを含有している)水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で蒸発させることによりゲンタマイシン C<sub>1a</sub> の1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-3',4''-N,O-カルボニル誘導体を含有する残渣(2.2 g)を得た。このものは更に精製することなく実施例12-Gの方法に用いた。あるいは、1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-2'-O-アセチル-3',4''-N,O-カルボニル-5-デヒドロゲンタマイシン C<sub>1a</sub> に上記の方法を行なうことにより上の段落で得られたと同一の生成物を得ることができる。

真空下で蒸発させることにより3',4''-N,O-カルボニル-5-エビゲンタマイシン C<sub>1a</sub> を含有する残渣を得た。このものは更に精製することなく実施例12-Hの方法に用いた。

H. 5-エビゲンタマイシン C<sub>1a</sub>

実施例12-Gで記載されたように得られた3',4''-N,O-カルボニル-5-エビゲンタマイシン C<sub>1a</sub> 1.43 gを20 mlの2 N水酸化ナトリウムに溶解した。溶液を煮沸温度で4時間加熱し、次いで室温まで冷却し、バイオレックス70陽イオン交換樹脂カラム(100 ml, H<sup>+</sup>形)に仕込んだ。中性塩を200 mlの水で洗い落とし、次いで15 N水酸化アンモニウム200 mlで溶離した。水酸化アンモニウム溶出液を合せ真空下で濃縮し、5-エビゲンタマイシン C<sub>1a</sub> (収量 1.39 g)を含有

する残渣を得た。3.3gのシリカゲルを用いクロロホルム：メタノール：濃水酸化アンモニウム溶液系(1:1:1)の下層で溶離してクロマトグラフィーを行なうことにより精製した。薄層クロマトグラフィーで測定してよく似たフラクションを合せ、真空下で蒸発させることにより5-エビゲンタマイシンC<sub>1a</sub>を得た。マススペクトル： $m/z$  450 (M+H)<sup>+</sup>, 322, 304, 160, 129。

#### 実施例 13.

##### A. 1-N-(S-アミノヒドロキシアルキル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-アミノグリコシド類及び5-エビ-アミノグリコシド類

##### (1) 1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1</sub>

98%の1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-エビ-アミノ-5-デオ

キブチル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1</sub>を得た。同様にして1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-エビゲンタマイシンC<sub>1</sub>を得た。

(2) 上記の方法において1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)誘導体に代えて1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピオン)誘導体を用いることにより1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1</sub>及び1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-5-エビゲンタマイシンC<sub>1</sub>を得た。

(3) 実施例13-A(1)に記載されたと同様な方法により、各々下記の化合物を得た。

特開 昭52-244 (54)

キシゲンタマイシンC<sub>1</sub>を8mlのテトラヒドロフランに懸濁させた。14mlの1Mジボランのテトラヒドロフラン溶液を添加し、窒素雰囲気中で還元温度で6時間加熱した。2mlの水を注意深く添加して過剰のジボラン全てを分解し、蒸発させた。得られた残渣をヒドラジン水和物に溶解し、窒素雰囲気中で還元温度で16時間加熱した。溶液を蒸発させ、残渣を熱エタノール水溶液で抽出した。エタノール抽出物を合せて蒸発させ、得られた残渣は10mlのシリカゲルを用いクロロホルム：メタノール：濃水酸化アンモニウム(2:1:1)溶液系の下層で溶離してクロマトグラフィーを行なった。薄層クロマトグラフィーで測定してよく似たフラクションを合せ、蒸発させることにより1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンA、

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンB、

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンB<sub>1</sub>、

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1a</sub>、

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>2</sub>、

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>2a</sub>、

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>2b</sub>、

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンX<sub>2</sub>、

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンX<sub>2</sub>、

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質G-418、

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質G-418、

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-  
-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質JI-20A.

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-  
-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質JI-20B.

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-  
-エビ-アミノ-5,3',4'-トリデオキシカナマイシンB.

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-  
-エビ-アミノ-5-デオキシカナマイシンB.

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-  
-エビ-アミノ-5-デオキシカナマイシン A.

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-  
-エビゲンタマイシン A.

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-  
-エビゲンタマイシン B.

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-  
-エビゲンタマイシン B<sub>1</sub>.

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-  
-エビゲンタマイシン C<sub>1a</sub>.

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-  
-エビゲンタマイシン C<sub>2</sub>.

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-  
-エビゲンタマイシン C<sub>2a</sub>.

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-  
-エビゲンタマイシン C<sub>2b</sub>.

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-  
-エビゲンタマイシン X<sub>2</sub>.

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-  
-エビトラマイシン.

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-  
-エビ-抗生物質 G-418.

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-  
-エビ-抗生物質 JI-20A.

1-N-(S- $\delta$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル)-5-  
-エビ-抗生物質 JI-20B.

(4) 上記の実施例13-A(2)の方法において、

出発化合物として対応する1-N-(S- $\gamma$ -ア  
ミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピオン)誘導体を用  
いることにより対応する下記の1-N-(S- $\gamma$ -

-アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)誘導体を得  
た。

1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-  
5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンA.

1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-  
5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンB.

1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-  
5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンB<sub>1</sub>.

1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-  
5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1a</sub>.

1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-  
5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>2</sub>.

1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-  
5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>2a</sub>.

1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-  
5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>2b</sub>.

1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-  
5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンX<sub>2</sub>.

1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-  
5-エビ-アミノ-5-デオキシトラマイシン.

1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-  
5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質 G-418.

1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-  
5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質 JI-20A.

1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-  
5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質 JI-20B.

1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-  
5-エビ-アミノ-5,3',4'-トリデオキシカナマイシンB.

1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-  
5-エビ-アミノ-5-デオキシカナマイシンB.

1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-  
5-エビ-アミノ-5-デオキシカナマイシンA.

1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-  
5-エビゲンタマイシン A.

1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-  
5-エビゲンタマイシン B.

1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-  
5-エビゲンタマイシン B<sub>1</sub>.

1-N-(S- $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシプロピル)-  
5-エビゲンタマイシン C<sub>1a</sub>.



1-N-(S-γ-アミノ-β-ヒドロキシプロピル)-  
5-エビゲンタマイシン C<sub>2</sub>.

1-N-(S-γ-アミノ-β-ヒドロキシプロピル)-  
5-エビゲンタマイシン C<sub>2a</sub>.

1-N-(S-γ-アミノ-β-ヒドロキシプロピル)-  
5-エビゲンタマイシン C<sub>2b</sub>.

1-N-(S-γ-アミノ-β-ヒドロキシプロピル)-  
5-エビゲンタマイシン X<sub>2</sub>.

1-N-(S-γ-アミノ-β-ヒドロキシプロピル)-  
5-エビトラマイシン.

1-N-(S-γ-アミノ-β-ヒドロキシプロピル)-  
5-エビ-抗生物質 G-418.

1-N-(S-γ-アミノ-β-ヒドロキシプロピル)-  
5-エビ-抗生物質 JI-20A.

1-N-(S-γ-アミノ-β-ヒドロキシプロピル)-  
5-エビ-抗生物質 JI-20B.

B. 1-N-アルキル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ  
-アミノグリコシド類及び5-エビ-アミノグリコ  
シド類

(1) 1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタ  
マイシン C<sub>1</sub>

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタ  
マイシン B<sub>1</sub>.

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタ  
マイシン C<sub>1a</sub>.

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタ  
マイシン C<sub>2</sub>.

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタ  
マイシン C<sub>2a</sub>.

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタ  
マイシン C<sub>2b</sub>.

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタ  
マイシン X<sub>2</sub>.

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシトラ  
マイシン.

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生  
物質 G-418.

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生  
物質 JI-20A.

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生  
物質 JI-20B.

実施例 13-A (1) に記載されたと同様な方法に

より、1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-  
-デオキシゲンタマイシン C<sub>1</sub> 及び 1-N-アセチ  
ル-5-エビゲンタマイシン C<sub>1</sub> 各々をテトラヒ  
ドロフラン中ジボランで処理した。得られた生成  
物を実施例 13-A (1) に記載されたと同様な方法  
で単離、精製することにより、各々 1-N-エチ  
ル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイ  
シン C<sub>1</sub> 及び 1-N-エチル-5-エビゲンタマイ  
シン C<sub>1</sub> を得た。

(2) 上記と同様な方法により各々下記の化合物  
を得た。

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタ  
マイシン A.

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタ  
マイシン B.

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5,3',4'-トリデオ  
キシカナマイシン B.

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシカナ  
マイシン B.

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシカナ  
マイシン A.

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシン A.

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシン B.

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシン B<sub>1</sub>.

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシン C<sub>1a</sub>.

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシン C<sub>2</sub>.

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシン C<sub>2a</sub>.

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシン C<sub>2b</sub>.

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシン X<sub>2</sub>.

1-N-エチル-5-エビトラマイシン.

1-N-エチル-5-エビ-抗生物質 G-418.

1-N-エチル-5-エビ-抗生物質 JI-20A,

1-N-エチル-5-エビ-抗生物質 JI-20B.

(3) 1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシシソマイシン

1gの1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシシソマイシンを100mlのテトラヒドロフランに懸濁させた。1gの水素化アルミニウムリチウムを添加し、得られた懸濁液を窒素雰囲気中置流温度で24時間撹拌した。冷却後、酢酸エチルを注意深く添加することにより過剰の水素化物を分解した。反応混合物を少容積になるまで蒸発させ、水で希釈した。不溶固体を分別し、酢酸で充分洗浄した。合せた溶液を蒸発させ、得られた残渣を水に溶解した。水溶液のpHを水酸化アンモニウムの添加により約7に調整した。溶

液をアンモニウムイオン循環系のアンバーライト

IRC-50 樹脂カラムに通し、カラムを充分水洗した。0.5N水酸化アンモニウムで溶離し、溶出液を蒸発させ、次いで得られた残渣を20gのシリカゲルを用い、2:1:1クロロホルム:メタノール:濃水酸化アンモニウム溶媒系の下層で溶離することによりクロマトグラフィーを行なった。薄層クロマトグラフィーで測定してよく似たフラクションを合せ、蒸発させることにより1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシシソマイシンを得た。

(4) 実施例-B(3)の方法に従つて、各々下記の化合物を得た。

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシベルグマイシン。

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質 66-40B.

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質 66-40D.

1-N-エチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質 G-52.

1-N-エチル-5-エビベルグマイシン。

1-N-エチル-5-エビ-抗生物質 66-40B.

1-N-エチル-5-エビ-抗生物質 66-40D.

1-N-エチル-5-エビ-抗生物質 G-52.

実施例 14.

A. 1-N-エチル-5-エビベルグマイシン

5gの5-エビベルグマイシンを250mlの水に溶解した溶液に、溶液のpHが約5に調整されるまで1N硫酸を添加した。かくして生成した5-エビベルグマイシン硫酸付加塩の溶液に2ml

のアセトアルデヒドを添加し、10分間撹拌し、次いで0.85gのシアノホウ水素化ナトリウムを添加した。撹拌を室温で15分間続け、次いで溶液を約100mlの容積になるまで真空下で蒸発させ、溶液を塩基性イオン交換樹脂(例えば、アンバーライトIRA 401S(OH))で処理し、親液化することにより1-N-エチル-5-エビベルグマイシンを含有する残渣を得た。

200gのシリカゲルを用いクロロホルム:メタノール:7%水酸化アンモニウム(2:1:1)溶媒系の下層で溶離してクロマトグラフィーを行なうことにより精製した薄層クロマトグラフィーで測定してよく似た溶出液を合せ、この合せた主成分含有溶出液を真空下で濃縮することにより1-N-エチル-5-エビベルグマイシンを含有す

る残渣を得た。100gのシリカゲルを用いクロ  
ロホルム：メタノール：3.5%水酸化アンモニウ  
ム（1：2：1）溶媒系で溶離して再びクロマトグ  
ラフィーを行なうことにより更に精製した。よく  
似た溶出液（薄層クロマトグラフィーにより測定）  
を合せて塩基性イオン交換樹脂カラムに通じ、溶  
出液を親液化することにより1-N-エチル-5  
-エピペルダマイシンを得た。

B. 実施例14-Aの方法において代りに当量の  
他の5-エピ-アミノグリコシド及び5-エピ-  
アジド（及び5-エピ-アミノ）-5-デオキシ  
アミノグリコシド類を用いることにより各々下記  
の化合物を得た。

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5-デオキシゲンタ  
マイシン C<sub>1a</sub>.

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5-デオキシゲンタ  
マイシン B.

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5-デオキシゲンタ  
マイシン B<sub>1</sub>.

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5-デオキシ-抗生  
物質 JI-20A.

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5-デオキシ-抗生  
物質 JI-20B.

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5-デオキシカナマ  
イシン B.

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5-デオキシトラ  
マイシン.

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5-デオキシゲンタ  
マイシン X<sub>2</sub>.

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5-デオキシ-抗生  
物質 G-418.

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5-デオキシカナマ  
イシン A.

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5-デオキシゲンタ  
マイシン A.

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5-デオキシゲンタ  
マイシン C<sub>1</sub>.

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5-デオキシゲンタ  
マイシン C<sub>2</sub>.

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5-デオキシゲンタ  
マイシン C<sub>2a</sub>.

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5-デオキシゲンタ  
マイシン C<sub>2b</sub>.

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5-デオキシソマ  
イシン.

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5-デオキシ-抗生  
物質 G-52.

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5-デオキシ-抗生  
物質 66-40D.

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5-デオキシペルダ  
マイシン.

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5-デオキシ-抗  
生物質 66-40B.

1-N-エチル-5-エピ-アミノ-5,3',4'-トリデオキ  
シカナマイシン B.

1-N-エチル-5-エピ-アジド-5-デオキシゲンタ  
マイシン C<sub>1a</sub>.

1-N-エチル-5-エピ-アジド-5-デオキシゲンタ  
マイシン C<sub>1</sub>.

1-N-エチル-5-エピ-アジド-5-デオキシゲンタ  
マイシン C<sub>2</sub>.

1-N-エチル-5-エピ-アジド-5-デオキシゲンタ  
マイシン C<sub>2a</sub>.

1-N-エチル-5-エピ-アジド-5-デオキシゲンタ  
マイシン C<sub>2b</sub>.

1-N-エチル-5-エピ-アジド-5-デオキシソマ  
イシン.

1-N-エチル-5-エピ-アジド-5-デオキシ-抗生  
物質 G-52.

1-N-エチル-5-エピ-アジド-5-デオキシ-抗生  
物質 66-40D.

1-N-エチル-5-エピ-アジド-5-デオキシペルダ  
マイシン.

1-N-エチル-5-エピ-アジド-5-デオキシ-抗生  
物質 66-40B.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-5,3',4'-トリデオキシカナマイシン B.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシン B.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシン B<sub>1</sub>.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質 JI-20A.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質 JI-20B.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシカナマイシン B.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシトブラマイシン.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシン X<sub>2</sub>.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質 G-418.

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシカナマイシン A.

1-N-エチル-5-エビカナマイシン B.

1-N-エチル-5-エビトブラマイシン.

1-N-エチル-5-エビカナマイシン A.

1-N-エチル-5-エビ-3',4'-ジデオキシカナマイシン B.

C. 実施例 14-A 及び B の方法において、アセトアルデヒドに代えて当量の他のアルデヒド。例えばプロペンアル、ブタナル及び  $\delta$ -アセトアミドブタナルを用いることにより、上に列挙した 5-エビアミノグリコシド類、5-エビ-アミノ-5-デオキシ-及び 5-エビ-アジド-5-デオキシアミノグリコシド類に対応する 1-N-プロピル、1-N-ブチル及び 1-N- $\delta$ -アセトアミドブチル誘導体を得た。この 1-N-( $\delta$ -アセトアミドブチル)誘導体を塩基で処理する

1-N-エチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシン A.

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシン G<sub>1</sub>.

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシン G<sub>2</sub>.

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシン G<sub>20</sub>.

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシン G<sub>2b</sub>.

1-N-エチル-5-エビ-抗生物質 G-52.

1-N-エチル-5-エビ-抗生物質 66-40D.

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシン A.

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシン B.

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシン B<sub>1</sub>.

1-N-エチル-5-エビゲンタマイシン X<sub>2</sub>.

1-N-エチル-5-エビ-抗生物質 G-418.

1-N-エチル-5-エビ-抗生物質 JI-20A.

1-N-エチル-5-エビ-抗生物質 JI-20B.

ことにより対応する 1-N-( $\delta$ -アミノブチル)

誘導体を得た。

実施例 15.

A. 2',3,6'-トリ-N-ブトキシカルボニル-3',4'-N,O-カルボニル-5-エビベルダマイシン

25.5g の 5-エビベルダマイシン及び 13g の炭酸ナトリウムを 625ml の蒸留水に溶解した。100ml のカルボベンズオキシクロリドを 25℃、攪拌下で溶液に添加し、混合物を 16 時間攪拌した。固体を採取し、充分水洗し、真空下で乾燥し、次いでヘキサンで洗浄することによりベンタ-N-カルボベンズオキシ-5-エビベルダマイシンを無色の無定形固体として得た。この化合物 51g を 50ml のジメチルホルムアミドに溶解し、250mg の水素化ナトリウムを攪拌下で溶液

に添加し、アルゴン雰囲気中室温で2時間反応混合物を撹拌した。過剰、氷酢酸(2ml)を溶液に添加し、次いで溶液を真空下で濃縮した。残液をクロロホルム(200ml, 予め塩基性アルミナに通じておいたもの)で抽出し、抽出物を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を蒸発させることによりテトラ-N-カルボベンズオキシ-3',4'-N,O-カルボニル-5-エビベルダマイシンを無定形粉体として得た。

1,3,2',6'-テトラ-N-ベンジルオキシカルボニル-3',4'-N,O-カルボニル-5-エビベルダマイシン(10.2g)をテトラヒドロフラン(200ml)に溶解した溶液に1Lの液体アンモニア(ナトリウムから再度蒸留したもの)を添加した。溶液に撹拌下で6gのナトリウムを小片にして添加

に添加し、1/2時間撹拌した。樹脂を分別し、メタノールで洗浄した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲル(60~100メッシュ, 20.0g)カラム上でクロロホルム:メタノール:水酸化アンモニウム(30:10:0.4)を溶媒系として用いてクロマトグラフィーを行なった。目的物質を含有する同様のフラクションを溜めおき、真空蒸発により溶媒を除去した。残渣をメタノールに溶解し、過剰のエーテルで沈殿とした。固体生成物を過剰により単離し、乾燥した。

#### B. 1-N-エチル-5-エビベルダマイシン

(1) 3',4'-N,O-カルボニル-2',3,6'-トリ-N-ε-ブトキシカルボニル-5-エビベルダマイシン(0.77g)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、氷浴中で冷却した。エチルフルオルス

特開 昭52-244 (60)

した。3時間撹拌後、過剰のナトリウムを塩化アンモニウムにより分解した。窒素気流中で溶媒を蒸発させた。残渣を水に溶解し、アンバーライトIRC-50樹脂(H<sup>+</sup>形)媒体中に通し、樹脂を充分水洗し、生成物を2N水酸化アンモニウム溶液で溶離した。アンモニア溶出液を真空下で蒸発させることにより3',4'-N,O-カルボニル-5-エビベルダマイシンを得た。

3',4'-N,O-カルボニル-5-エビベルダマイシン(1.4g)を、トリエチルアミン(3.5mmole)を含有する50%メタノール水溶液10mlに溶解した。撹拌しながら、ε-ブトキシカルボニルアジド(3.5mmole)を滴下した。混合物を室温で2日間撹拌した。5mlのアンバーライトIRA-401S(OH<sup>-</sup>)イオン交換樹脂を5mlのメタノールと共

ルホネート(0.14g)を添加し、室温まで加温した。溶媒を除き、残渣をトリフルオル酢酸に溶解した。5分後、真空下、室温でトリフルオル酢酸を除去し、残渣を100℃で5時間10%水酸化アンモニウム溶液で処理した。

冷却した溶液をアンバーライトIRC-50(H<sup>+</sup>)イオン交換樹脂に流し、2N水酸化アンモニウム水溶液で溶離した。溶出液を濃縮し、親液化することにより粗目的生成物を得た。

この粗製物質をシリカゲル上でクロロホルム:メタノール:7%水酸化アンモニウム(2:1:1)溶媒混合物の下層で溶離してクロマトグラフィーを行なうことにより1-N-エチル-5-エビベルダマイシンを得た。

(2) テトラヒドロフラン(25ml)中で2',3,6'

-トリ-N-ε-プトキシカルボニル-3',4'-  
N,O-カルボニル-5-エビゲルタマイシン(0.77g)  
をメチルアミン(101g)及びトリフルオルメチル  
スルホン酸無水物(290g)で0℃で18時間処  
理した。溶液を乾燥し、残渣をジメチルホルムア  
ミド(10ml)に溶解し、ヨウ化エチル(330g)  
と炭酸カリウム(130g)と共に更に18時間攪  
拌した。溶媒を蒸発により除去し、残渣を10%  
水酸化アンモニウム水溶液で100℃で12時間  
処理した。冷却した溶液をアンバーライトIRC  
50(H<sup>+</sup>)イオン交換樹脂カラムに通した。粗生成  
物を2N水酸化アンモニウム水溶液で溶離した。  
溶出液を合せ、真空乾燥させ、残渣をシリカゲル  
(200g)上でクロロホルム：メタノール：7%  
水酸化アンモニウム(2:1:1)溶媒系の下層で

ルム：メタノール：7%水酸化アンモニウム(2:  
1:1)溶媒系の下層で溶離してクロマトグラフイ  
ーを行なうことにより1-N-エチル-5-エビ  
ゲルタマイシンを得た。

#### 実施例 16.

##### 酸付加塩

##### A. 硫酸塩(硫酸付加塩)

5.0gずつの5-エビゲンタマイシンC<sub>1</sub>及び  
5-エビーアミノ-5-デオキシゲンタマイシン  
を各々25mlの水に溶解し、溶液のpHを1N  
硫酸で4.5に調整した。約300mlのメタノール  
に強攪拌下で添加し、攪拌を10~20分間続け、  
濾過した。沈殿をメタノールで洗浄し、約60℃  
で真空乾燥することにより各々5-エビゲンタマ  
イシンC<sub>1</sub>硫酸塩及び5-エビーアミノ-5-デ

溶離してクロマトグラフィーを行なうことにより  
1-N-エチル-5-エビゲルタマイシンを得た。  
(3) 2',3,6'-トリ-N-ε-プトキシカルボニル  
-3',4'-N,O-カルボニル-5-エビゲルタマイ  
シン(0.77g)を、アクリロニトリル(0.24g)  
を含有するジクロルメタン(100ml)に溶解し、  
24時間室温で放置した。溶媒を真空下で除去し、  
残渣をジメチルホルムアミドに溶解し、ヨウ化エ  
チル(200g)で50℃で12時間処理した。溶  
媒を除去し、残渣を10%水酸化アンモニウム水  
溶液で100℃で8時間処理した。冷却した溶液  
をアンバーライトIRC-50(H<sup>+</sup>)イオン交換樹脂  
カラムに流し、粗生成物を2N水酸化アンモニウ  
ム水溶液で溶離した。溶出液を合せ、真空下で乾  
燥し、残渣をシリカゲル(200g)上でクロロホ

オキシゲンタマイシンC<sub>1</sub>硫酸塩を得た。

##### B. 塩酸塩

5.0gずつの5-エビゲンタマイシンC<sub>1a</sub>及び  
5-エビーアミノ-5-デオキシゲンタマイシン  
C<sub>1a</sub>を各々25mlの水に溶解した。2N塩酸でpH  
5まで酸性化した。親液化することにより各々5  
-エビゲンタマイシンC<sub>1a</sub>塩酸塩及び5-エビー  
アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1a</sub>塩酸塩  
を得た。

#### 実施例 17.

##### A. 1-N-アセチル-5-エビーアジド-5-デオキシ ンソマイシン

1.25gの5-エビーアジド-5-デオキシ  
ンソマイシン硫酸塩を200mlの水：メタノール  
(2:3容量比)に溶解し、溶液を冷却した。15

ml の無水酢酸を添加し、約 10 分後に 0.125 ml のトリエチルアミンを 10 ml のメタノールに溶解した溶液を 15 分間要して添加した。反応混合物を 2 時間放置して室温に戻し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を水に溶解し、水溶液を水酸イオン循環系のアンバーライト IRA-401S 樹脂に通すことにより生成物を遊離塩基に変換した。カラム溶出液を親液化し、残渣を、50 g のシリカゲル上で 2:1:1 のクロロホルム:メタノール:7% 水酸化アンモニウム溶媒系の下層を溶離剤として用いてクロマトグラフィーを行なった。薄層クロマトグラフィーにより残渣を調べ、よく似たフラクションを合せて蒸発させることにより 1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5-デオキシソマイシンを含有する残渣を得た。

1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン C<sub>2</sub>。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシン C<sub>2a</sub>。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン C<sub>2a</sub>。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシン C<sub>2b</sub>。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン C<sub>2b</sub>。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質 G-52。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質 G-52。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質 66-40D。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質 66-40D。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5-デオキシベルタマイシン。

特開 昭52-244 (62)

B. 実施例 17 A の方法と同様な方法により、他の 5-エビ-アミド-及び 5-エビ-アミノ-4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2,5-ジデオキシストレプトアミン類及び 5-エビ-アミノグリコシドの硫酸塩当量を処理することにより各々下記の化合物を得た。

1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシソマイシン。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシン C<sub>1a</sub>。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン C<sub>1a</sub>。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシン C<sub>1</sub>。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン C<sub>1</sub>。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシン C<sub>2</sub>。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシベルタマイシン。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5,3',4'-トリデオキシカナマイシン B。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5,3',4'-トリデオキシカナマイシン B。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシン B。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン B。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシン B<sub>1</sub>。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン B<sub>1</sub>。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質 JI-20A。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質 JI-20A。  
 1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質 JI-20B。

1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-  
抗生物質 JI-20B.

1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5-デオキシカナ  
マイシン B.

1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシカナ  
マイシン B.

1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5-デオキシトブ  
ラマイシン.

1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシトブ  
ラマイシン.

1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-  
抗生物質 66-40B.

1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-  
抗生物質 66-40B.

1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲン  
タマイシン X<sub>2</sub>.

1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲン  
タマイシン X<sub>2</sub>.

1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5-デオキシ-  
抗生物質 G-418.

1-N-アセチル-5-エビゲンタマイシン B.

1-N-アセチル-5-エビゲンタマイシン B<sub>1</sub>.

1-N-アセチル-5-エビ-抗生物質 G-418.

1-N-アセチル-5-エビ-抗生物質 66-40B.

1-N-アセチル-5-エビ-抗生物質 66-40D.

1-N-アセチル-5-エビ-抗生物質 JI-20A.

1-N-アセチル-5-エビ-抗生物質 JI-20B.

1-N-アセチル-5-エビ-抗生物質 G-52.

1-N-アセチル-5-エビペルタマイシン.

1-N-アセチル-5-エビトブラマイシン.

C. 実施例 17-A 及び B の方法において他の酸  
無水物、例えば無水プロピオン酸、無水N-オク  
タン酸、無水フェニル酢酸及び無水トランス-β  
-フェニルアクリル酸に代えることにより対応す  
る1-N-アシル誘導体、例えば1-N-プロピ

1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-  
抗生物質 G-418.

1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5-デオキシカナ  
マイシン A.

1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシカナ  
マイシン A.

1-N-アセチル-5-エビ-アジド-5-デオキシゲン  
タマイシン A.

1-N-アセチル-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲン  
タマイシン A.

1-N-アセチル-5-エビゲンタマイシン C<sub>1</sub>

1-N-アセチル-5-エビゲンタマイシン C<sub>1a</sub>.

1-N-アセチル-5-エビゲンタマイシン C<sub>2</sub>.

1-N-アセチル-5-エビゲンタマイシン C<sub>2a</sub>.

1-N-アセチル-5-エビゲンタマイシン C<sub>2b</sub>.

1-N-アセチル-5-エビゲンタマイシン X<sub>2</sub>.

1-N-アセチル-5-エビゲンタマイシン A.

オニル、1-N-( $\eta$ -オクタノイル)、1-N  
-フェニルアセチル及び1-N-(トランス-β  
-フェニルプロペノイル)誘導体を得た。

D(1) 1-N-(5-アミノペンタノイル)-5-エビ  
-アジド-5-デオキシシソマイシン.

(a) 1-N-(5-フタルイミドペンタノイル)-  
5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン

2.5 gの5-エビ-アジド-5-デオキシシソ  
マイシン硫酸塩を250 mlの水に溶解し、100  
mlのメタノールを添加した。0.35 gのトリエチ  
ルアミンを添加し、10分間攪拌した。1.2 gの  
N-(5-フタルイミドペンタノイルオキシ)  
スクシンイミドを20 mlの乾燥ジメチルホルムア  
ミドに溶解した溶液を上記抗生物質溶液に攪拌下  
で滴下した。混合物を周囲温度で16時間攪拌し  
た。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をメタノ



ール中で粉砕することにより3.4gの白色固体を得た。残渣を、200gのシリカゲルを用いクロロホルム：メタノール：7%水酸化アンモニウム(2:1:1)溶媒系の下層で溶離してクロマトグラフィーを行なうことにより1-N-(5-フタルイミドペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシンを得た。同様な方法により1-N-(5-フタルイミドペンタノイル)-5-エビゲンタマイシンC<sub>1</sub>を得た。

(b) 1-N-(5-アミノペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン

0.4gの1-N-(5-フタルイミドペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシンを5mlの5%エタノール性ヒドラジン水和物中還流下で4時間加熱した。溶液を濃縮し、

デオキシアミノグリコシド及び1-N-(5-アミノペンタノイル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシ誘導体を得た。

(3) 同様に、下記の5-エビアミノグリコシド類の酸付加塩当量を実施例17-D(I)の方法に適用した。

5-エビゲンタマイシンC<sub>1a</sub>, 5-エビゲンタマイシンC<sub>2</sub>,  
5-エビゲンタマイシンC<sub>2a</sub>, 5-エビゲンタマイシンC<sub>2b</sub>,  
5-エビゲンタマイシンX<sub>2</sub>, 5-エビゲンタマイシンA,  
5-エビゲンタマイシンB<sub>1</sub>, 5-エビペルダマイシン,  
5-エビトブラマイシン。

実施例17-D(I)に記載されたと同様な方法で、得られた生成物を単離することにより上記各5-エビアミノグリコシド出発化合物に対応する1-N-(5-アミノペンタノイル)-5-エビアミ

ノグリコシド誘導体を得た。  
テトラヒドロフランを添加することにより1-N-(5-アミノペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシンを沈澱させ、これを採取した。同じ方法で1-N-(5-アミノペンタノイル)-5-エビゲンタマイシンC<sub>1</sub>を得た。

(2) 実施例17-D(I)の方法と同様な方法により、実施例17-Bで使用した各5-エビ-アジド-5-デオキシアミノグリコシド及び5-エビ-アミノ-5-デオキシアミノグリコシド出発化合物の酸付加塩当量を処理した。得られた各生成物を上記と同様な方法で単離、精製することにより、各5-エビ-アジド-及び5-エビ-アミノ-5-デオキシ出発化合物に対応する1-N-(5-アミノペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-

ノグリコシド誘導体を得た。

E. (I) 1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン

2.5gの5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシンを250mlの水に溶解し、100mlのメタノールを添加した。0.35gのトリエチルアミンを添加し、15分間撹拌した。1.0gのN-(5-アセトキシペンタノイルオキシ)スクシンイミド溶液を上記抗生物質溶液に撹拌下で添加し、周囲温度で16時間撹拌した。溶液を真空下で蒸発させることにより固体残渣を得た。残渣を5mlの5%エタノール性ヒドラジン水和物に溶解し、還流下で15分間加熱した。溶液を真空下で濃縮することにより油状残渣を得、これを、200gのシリカゲル上でクロロホルム：メタノール：7

多水酸化アンモニウム(2:1:1)からなる溶媒系の下層を用いてクロマトグラフィーを行なうことにより1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシンを得た。同様な方法で1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビゲンタマイシン $G_1$ を得た。

(2) 実施例17-E(1)の方法と同様な方法により実施例17-Bで使用したこれら5-エビ-アジド(及び5-エビ-アミノ)-5-デオキシアミノグリコシド出発化合物及び実施例17-D(3)に挙げたこれら5-エビアミノグリコシド出発化合物の酸付加塩当量を処理した。得られた生成物を上記と同様な方法で単離、精製することにより以下の化合物を得た。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシシソマイシン。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシン  $G_{1a}$ 。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン  $G_{1a}$ 。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシン  $G_1$ 。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン  $G_1$ 。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシン  $G_2$ 。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン  $G_2$ 。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシン  $G_{2a}$ 。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン  $G_{2a}$ 。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシン  $G_{2b}$ 。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン  $G_{2b}$ 。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質 G-52。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質 G-52。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質 66-40D。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質 66-40D。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-デオキシペルタマイシン。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシペルタマイシン。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アジド-5,3',4'-トリデオキシカナマイシン B。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アミノ-5,3',4'-トリデオキシカナマイシン B。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシン B。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン B。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシン  $B_1$ 。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン  $B_1$ 。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質 JI-20A。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質 JI-20A。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質 JI-20B。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質 JI-20B。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-デオキシカナマイシン B。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシカナマイシン B。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-アジド-5-デオキシトブラマイシン。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-  
アミノ-5-デオキシトブラマイシン。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-  
アジド-5-デオキシ-抗生物質 66-40B.

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビー-アミ  
ノ-5-デオキシ-抗生物質 66-40B.

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-  
アジド-5-デオキシゲンタマイシン X<sub>2</sub>.

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-  
アミノ-5-デオキシゲンタマイシン X<sub>2</sub>.

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-  
アジド-5-デオキシ-抗生物質 G-418.

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-  
アミノ-5-デオキシ-抗生物質 G-418.

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ  
アジド-5-デオキシカナマイシン A.

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-  
アミノ-5-デオキシカナマイシン A,

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-  
アジド-5-デオキシゲンタマイシン A.

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビ-  
アミノ-5-デオキシゲンタマイシン A,

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エピゲン  
タマイシン・C<sub>10</sub>。

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エピゲン  
タマイシン C<sub>2</sub>,

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビゲン  
タマイシン C<sub>22</sub>.

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エピゲン  
タマイシン C<sub>2b</sub>.

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エピゲン  
タマイシン X<sub>2</sub>.

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エビゲン  
タマイシン A<sub>1</sub>

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エピダ  
 タマイシン B<sub>1</sub>.

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エピペル  
タマイシン,

1-N-(5-ヒドロキシペンタノイル)-5-エピトアラマイン。

F. (1) 1-N-ホルミル-5-エピ-アジド-5-デオキシソマイシン

2.5 g の 5-エビ-アジド-5-デオキシシン  
マイシン硫酸塩を 250 ml の水に溶解し、100  
ml のメタノールを添加した。0.35 g のトリエチ  
ルアミンを添加し、10 分間攪拌した。2.0 g の  
N-ホルミルオキシスクシンイミドを 20 ml の乾  
燥ジメチルホルムアミドに溶解した溶液を攪拌下  
で滴下した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し  
た。反応混合物を真空下で濃縮して残渣を得た。

残渣をメタノールで粉碎し、生成した固体を採取、乾燥することにより 1-N-ホルミル-5-エビ-アジド-デオキシシソマイシンを得た。同様な方法により 1-N-ホルミル-5-エビゲンタマイシン C<sub>1</sub> を得た。

(2) 実施例 17-F(1)に記載された方法と同様な方法により実施例 17-B で使用された 5-エビ-アジド-及び 5-エビ-アミノ-5-デオキシアミノグリコシド出発化合物及び実施例 17-D(3)の 5-エビ-アミノグリコシド出発化合物の鹽付加塩当量を処理した。得られた生成物を上記と同様な方法で単離、精製することにより対応する 1-N-ホルミル誘導体を得た。

G. (1) 1-N-(S-4-アミノ-2-ヒドロキシブチ  
リル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタ  
マイシン C<sub>12a</sub>

(a) 1-N-(S-4-ベンジルオキシカルボニル  
ミノ-2-ヒドロキシブチル)-5-エビ-  
ジド-5-デオキシゲンタマイシン C<sub>1a</sub>

2.8g (4 mmols) の 5-エビ-アジド-5-  
デオキシゲンタマイシン C<sub>1a</sub> 硫酸塩を 3.0 ml の水  
に溶解し、1.5 ml のメタノールを添加した。0.56

ml (4 mmole) のトリエチルアミンを添加し、10分間攪拌した。4 mmole の N-(S-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシブチリルオキシ) スクシンイミドを 20 ml の乾燥ジメチルホルムアミド中に含有する溶液を、上記抗生物質溶液に攪拌下で滴下した。混合物を 1 晩 (16 時間) 周囲温度で攪拌した。シリカゲル上でクロロホルム：メタノール：水酸化アンモニウム (1:1:1) からなる溶媒系の下層を用いて反応混合物を薄層クロマトグラフィーにかけたところ、複数の少量成分と 1 種の主要成分の存在が判つた。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣をメタノールで粉砕することにより 1-N-(S-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシブチル)-5-エビ-アジド-5-デオキシ

-5-エビゲンタマイシン C<sub>1a</sub> を得た。

(2) 1-N-(S-4-アミノ-2-ヒドロキシブチリル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン B

(a) 1-N-(S-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシブチリル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン B

3.39 g の 5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン B 硫酸塩を 48.4 ml の水に溶解し、23.7 ml のメタノールで希釈した。0.7 ml のトリエチルアミンを攪拌下で滴下した。1.67 g の N-(S-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシブチリルオキシ) スクシンイミドをジメチルホルムアミドに溶解し、この溶液を上記の抗生物質溶液に攪拌下で滴下した。得られた溶液を室温で 18 時間攪拌し、次いで濃縮して残渣を得た。残渣を水に溶解し、pH が約 8.0 になる

特開 昭52-244 (67)

ゲンタマイシン C<sub>1a</sub> を含有する白色固体 3.2 g を

得た。同様な方法により、1-N-(S-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシブチリル)-5-エビゲンタマイシン C<sub>1a</sub> を得た。

(b) 1-N-(S-4-アミノ-2-ヒドロキシブチリル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン C<sub>1a</sub>

実施例 17-G(1a) の生成物を 12 ml のメタノール及び 3 ml の水からなる混合物に溶解し、20 ml の 10% パラジウム担持活性炭を添加し、室温で 4 気圧で水添した。3 時間後反応は実質的に完結した。触媒を分別し、母液を親液化することにより 1-N-(S-4-アミノ-2-ヒドロキシブチリル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン C<sub>1a</sub> を得た。同様な方法により 1-N-(S-4-アミノ-2-ヒドロキシブチリル)

まで攪拌下で水酸化バリウムの希釈溶液で処理した。

沈澱した硫酸バリウムを母過助剤として用いて母過することにより除去した。沈澱を水洗し、母液と洗液を合せて真空下で濃縮乾固した。残渣は

600 g のシリカゲルを保持するカラムで、クロロホルム：メタノール：水酸化アンモニウム (1:1:1) からなる溶媒系の下層を溶離剤として用いてクロマトグラフィーを行なつた。薄層クロマトグラフィーで測定して 1-N-(S-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシブチリル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン B を含有するよく似たフラクションを合せ、合せたフラクションを濃縮することにより 1-N-(S-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシブチリル)-5-エビ-アミ

ノ-5-デオキシゲンタマイシンBを得た。同様な方法により1-N-(S-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシブチリル)-5-エビゲンタマイシンBを得た。

(b) 1-N-(S-4-アミノ-2-ヒドロキシブチリル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン B

上記の実施例17-G(2a)の生成物を20mlの水と8mlのメタノールからなる混合物に溶解した。生成物を60mgの5%パラジウム担持活性炭の存在下、室温で3.5気圧で3時間水添した。触媒を戸過助剤を用いて戸過することにより除いた。ケーキを水洗し、戸液と洗液を合せた。合せた戸液と洗液を真空下で蒸発乾固させた。残渣を100gのシリカゲルを保持するシリカゲルカラム上でクロロホルム：メタノール：水酸化アンモニウム

ルアミンを添加し、10分間攪拌した。2.5gのN-(S-4-フタルイミド-2-ヒドロキシブチリルオキシ)スクシンイミドを10mlのジメチルホルムアミド中に含有する溶液を攪拌下で滴下した。混合物を室温で1晩攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣を160gのシリカゲル上でクロロホルム：メタノール：濃水酸化アンモニウム(1:1:1)溶媒混合物の下層で溶離することによりクロマトグラフィーを行なった。(シリカゲル板を用いた薄層クロマトグラフィーで測定して)主要反応成分を含有するフラクションを合せて蒸発させることにより1-N-(S-4-フタルイミド-2-ヒドロキシブチリル)-5-エビ-アジド-5-デオキシベルダマイシンを得た。同様な方法により1-N-(S-4-フタルイミ

特開 昭52-244,468)

(1:2:1)からなる溶液を溶離剤として用いてクロマトグラフィーを行なった。最も極性のある成分を含有するフラクションを集め、濃縮、親液化することにより1-N-(S-4-アミノ-2-ヒドロキシブチリル)-5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンBを得た。同様な方法により1-N-(S-4-アミノ-2-ヒドロキシブチリル)-5-エビゲンタマイシンBを得た。

(3) 1-N-(S-4-アミノ-2-ヒドロキシブチリル)-5-エビ-アジド-5-デオキシベルダマイシン

(a) 1-N-(S-4-フタルイミド-2-ヒドロキシブチリル)-5-エビ-アジド-5-デオキシベルダマイシン

5.00gの5-エビ-アジド-5-デオキシベルダマイシン硫酸塩を50mlの水に溶解し、25mlのメタノールを添加した。0.50mlのトリエチ

ド-2-ヒドロキシブチリル)-5-エビベルダマイシンを得た。

(b) 1-N-(S-4-アミノ-2-ヒドロキシブチリル)-5-エビ-アジド-5-デオキシベルダマイシン

実施例17-G(3a)の生成物を40mlのエタノールに溶解し、0.2gのヒドラジン水和物を添加した。溶液を3時間還流し、真空下で蒸発乾固させた。残渣を160gのシリカゲル上でクロロホルム：メタノール：濃水酸化アンモニウム(1:1:1)溶媒混合物の下層で溶離することによりクロマトグラフィーを行なった。(シリカゲル板を用いた薄層クロマトグラフィーで測定して)主要反応成分を含有するフラクションを合せて蒸発させることにより1-N-(S-4-アミノ-2-ヒドロキシブチリル)-5-エビ-アジド-5-デ

オキシペルダマイシンを得た。同様な方法により  
1-N-(S-4-アミノ-2-ヒドロキシブチ  
リル-5-エビペルダマイシンを得た。

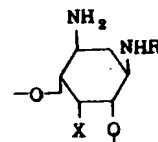
本発明は本発明による特定化合物またはその薬  
学的に適当な酸付加塩及び相容性のある薬学的に  
適当な担体または被覆剤を含有する薬学的組成物  
を包含するものであり、その特定化合物とは4,6  
-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシ  
ストレプトタミン類であるゲンタマイシンA、ゲン  
タマイシンB、ゲンタマイシンB<sub>1</sub>、ゲンタマイシ  
ンC<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1a</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2</sub>、  
ゲンタマイシンC<sub>2a</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2b</sub>、ゲンタ  
マイシンX<sub>2</sub>、トブラマイシン、ペルダマイシン、  
カナマイシンA、カナマイシンB、3',4'-ジデ  
オキシカナマイシンB、抗生物質G-52、抗生物質

を有し、かつ、アミノ及びヒドロキシで置換され  
ている場合は異なる炭素原子上で置換されている。)   
であり、そしてXはヒドロキシ、アジドまたはア  
ミノであり、かつシソマイシン誘導体の場合は置  
換基Xはアジドまたはアミノである。]で表わさ  
れる1,3-ジアミノシクリトールによつて置換さ  
れた前記誘導体である。また、本発明には、上で  
定義した誘導体を無毒でかつ抗菌活性のある量で  
感染しやすい細菌感染にかかった温血動物に投与  
することからなる動物における抗菌反応を誘発す  
る方法も含まれる。

本発明の化合物及びその無毒で薬学的に適当な  
酸付加塩はその5-ヒドロキシ前駆体には抵抗力  
のある多くの細菌に対し作用を示す点で有利な広  
汎スペクトル抗菌剤である。従つて、本発明の化

特開 昭52-244 (49)  
66-40B、抗生物質66-40D、抗生物質G-418、

抗生物質JI-20A、抗生物質JI-20B及びシソ  
マイシンの誘導体で、その2-デオキシストレブ  
タミン部分が、  
式、



[式中、Rは水素または-CH<sub>2</sub>Y基(式中、Yは水  
素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シ  
クロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ア  
ミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、ア  
ミノヒドロキシアルキル、N-アルキルアミノヒ  
ドロキシアルキル、フェニル、ベンジルまたはト  
リルであり、該脂肪族残置は7個以下の炭素原子

化合物は種々の環境において細菌の生長を抑制また  
はその数を減少させるために単独または他の抗菌  
剤と組合せて使用できる。例えば、これらは黄色  
ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)または他の、  
本発明によるアミノグリコシド類により抑制され  
た細菌により汚染された実験室ガラス器具及び医  
療装置を消毒するのに使用できる。本発明の化合  
物はグラム陰性細菌に対して活性があるので、例  
えばプロテウス(Proteus)、プソイドモナス  
(Pseudomonas)菌のようなグラム陰性細菌により起  
きる感染に抵抗するのに有用である。これら化合  
物、例えば5-エビ-アジド-または5-エビ-  
アミノ-5-デオキシシソマイシン、5-エビ-  
アジド-または5-エビ-アミノ-5-デオキシ  
ペルダマイシン、5-エビゲンタマイシンC<sub>1</sub>及

び5-エピゲンタマイシンC<sub>1a</sub>は獣医学的用途を有し特に牛の乳腺炎及び犬や猫のような家畜のサルモネラ(Salmonella)菌による下痢の治療において有用である。

本発明化合物の改良された抗菌スペクトルは、親化合物に抵抗力のある多くの細菌に対しより高い効力を有する。従つて、例えば本発明化合物である5-エピ-4-0-アミノグリコシル-6-0-ガロサミニル-2-デオキシストレブタミン類または5-エピ-アミノ-4-0-アミノグリコシル-6-0-ガロサミニル-2,5-ジデオキシストレブタミン類は3-アミノ基のアセチル化及び/または2"-ヒドロキシル基のアデニル化により、親抗生物質を不活性化する多くの細菌に対しより活性がある。これらのうちあるものは抗

ペルダマイシン、抗生物質G-52及び抗生物質66-40Dの5-エピ誘導体; 5-エピ-アミノ-及び5-エピ-アジド-4-0-アミノグリコシル-6-0-ガロサミニル-2,5-デオキシストレブタミン類、特にゲンタマイシンC<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1a</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2a</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2b</sub>、シソマイシン、ペルダマイシン、抗生物質G-52及び抗生物質66-40Dの誘導体である。これらの化合物は広汎スペクトル抗菌剤であり、標準希釈試験により測定して、グラム陽性菌〔例えば、黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)〕及びグラム陰性菌〔例えば、大腸菌(Escherichia coli)及び緑膿菌(Pseudomonas aeruginosa)〕に対して活性があり、これら細菌には親化合物には抵抗力のある細菌も含まれる。更

特開 昭52-244 (70)

原虫、抗アメーバ及び駆虫特性をも呈する。本発明の1-N-アルキル誘導体、特に1-N-エチル-5-エピ-4-0-アミノグリコシル-6-0-ガロサミニル-2-デオキシストレブタミン及び1-N-エチル-5-エピ-アミノ-4-0-アミノグリコシル-6-0-ガロサミニル-2,5-ジデオキシストレブタミンはまた5位に正常立体配置を有するそれらの1-N-非置換前駆体と比較しブソイドモナス(Pseudomonas)菌に対し改善されたスペクトラムを呈する。

本発明による特に価値ある化合物は5-エピ-4-0-アミノグリコシル-6-0-ガロサミニル-2-デオキシストレブタミン類、特にゲンタマイシンC<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1a</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2a</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2b</sub>、

に、上記のアミノグリコシド類の1-N-エチル誘導体はブソイドモナス(Pseudomonas)菌に対して改善された効力を有する。

通常、4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン誘導体の投与量は治療されるべき動物の種類、年令及び体重、投与形態、予防もしくは軽減されるべき細菌感染の種類及び程度により異なる。通常、ある細菌感染に抵抗するため用いられた4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン誘導体の投与量は対応する4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミンの必要投与量と同様である。

4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン誘導体及びその薬学的に適

当な塩は経口投与できる。これらは、親水性、疎水性いずれでもよい軟膏の形で、水溶液、非水溶液またはエマルジョン型のいずれでもよいローションの形で、またはクリーム泡の形で局部的にも適用できる。このような製剤の製造に有用な薬学的担体には例えば水、油、グリース、ポリエステル、ポリオール等のような物質が含まれる。

経口投与には本発明化合物は錠剤、カプセル剤、エリキシル等の形で配合でき、また動物飼料に混合することさえも可能である。この抗菌剤が、胃腸管の細菌感染で下痢を起すものを治療するのに最も効力を発揮するのは、このような投与形態においてである。

通常、局部用製剤は軟膏、クリームまたはローション100g当たり活性成分約0.1～3.0gを含む。

#### 処 方 1

| 錠 剤                       | 10mg錠剤   | 25mg錠剤   | 100mg錠剤  |
|---------------------------|----------|----------|----------|
| 5-エビゲンタマイシンC <sub>1</sub> | 10.5mg   | 26.25mg  | 105.0mg  |
| 乳糖、微粉                     | 197.50mg | 171.25mg | 126.00mg |
| コーンスターチ                   | 25.00mg  | 25.00mg  | 35.00mg  |
| ポリビニルピロリドン                | 7.50mg   | 7.50mg   | 7.50mg   |
| ステアリン酸マグネシウム              | 2.50mg   | 2.50mg   | 3.50mg   |

※ 5%過剰

上記処方において活性成分を同量に5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1a</sub>に代えることができる。

#### 方 法

5-エビゲンタマイシンC<sub>1</sub>（または5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1a</sub>）、乳糖及びポリビニルピロリドンからなるスラリーを製造する。スラリーを噴霧乾燥する。コーンスターチとステアリン酸マグネシウムを添加する。

特開 昭52-244 (71)

有する。局部用製剤は普通1日当たり約2～5回病変箇所によさしく適用する。

本発明の抗菌剤は耳及び目に適用するため溶液、懸濁液等のような液状形態で使用でき、また筋肉内注射により非経口的に投与してもよい、注射可能溶液または懸濁液は普通約2～4投薬回数に分けて1日宛体重kg当たり抗菌剤約1～10mgの量で投与される。正確な投薬量は、感染の段階及び程度、細菌の抗菌剤に対する感受性及び治療すべき動物の個々の特徴により異なる。

下記の処方本発明による抗菌剤が使用される投薬形態の一例を示すものである。

混合し、打錠する。

#### 処 方 2

| 軟 膏                        |              |
|----------------------------|--------------|
| 5-エビゲンタマイシンC <sub>1a</sub> | 1.9g         |
| メチルパラベン U.S.P.             | 0.5g         |
| プロピルパラベン U.S.P.            | 0.1g         |
| ワセリン                       | 全量で1000gとする。 |

#### 方 法

- (1) ワセリンを溶融させる。
- (2) 5-エビゲンタマイシンC<sub>1a</sub>、メチルパラベン及びプロピルパラベンを約10%の溶融ワセリンと混合する。
- (3) 混合物をコロイドミルに通す。
- (4) 残りのワセリンを攪拌下で添加し、半固体状になるまで混合物を冷却する。この段階で生成物を適当な容器に入れる。



他の本発明化合物の軟膏も、上記の例における5-エビゲンタマイシンC<sub>1a</sub>に代えて当量のそれら化合物、例えば5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1a</sub>を用い、実質的に例中の方法に従うことにより製造される。

### 処 方 3

| 注射可能溶液                       | 20mlアンプル当り | 50L当り   |
|------------------------------|------------|---------|
| 5-エビゲンタマイシン硫酸塩               | 84 mg      | 2100 g  |
| メチルパラベン, U.S.P.              | 3.6 mg     | 90.0 g  |
| プロピルパラベン, U.S.P.             | 0.4 mg     | 10.0 g  |
| 重亜硫酸ナトリウム, U.S.P.            | 6.4 mg     | 160.0 g |
| エチレンジアミン四酢酸・ジナトリウム二水和物, H.G. | 0.2 mg     | 5.0 g   |
| 水, U.S.P., 充分量               | 2.0 ml     | 50 L    |

\* 5%の製造過剰仕入量を含む。

### 方法 (50.0 L バッチ用)

約35 mlの注射用水を適当なステンレス製ジャケット付容器に仕込み、約70℃に加熱する。メ

同様にして、他の本発明化合物及び特にそれら化合物の酸付加塩の注射可能溶液は、5-エビゲンタマイシンC<sub>1a</sub>硫酸塩の代りに当量のそれら化合物、例えば5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1a</sub>硫酸塩を用いて、上記の方法に従うことにより製造できる。

以上、本発明の内容を詳細に説明してきたが、本発明はまた、下記の好ましい実施態様をも包含する。

- (1) 式Iで表わされる1,3-ジアミノシクリオール部分中のXがアジドまたはアミノであり、Rが特許請求範囲第1項におけると同一の意義を有する特許請求の範囲第1項の方法。
- (2) 出発化合物が不飽和結合を有さず、5位におけるアジド基の還元が触媒の存在下水素により

特開 昭52-244 (72)

メチルパラベン及びプロピルパラベンを、加熱した注射用水に仕込み、攪拌下で溶解する。パラベン類が完全に溶解したらタンクジャケット中に冷水を循環させることによりタンク内容物を25〜30℃まで冷却する。溶液に窒素ガスを少なくとも10分間吹込み、後続の工程中窒素雰囲気下に保つ。エチレンジアミン四酢酸・ジナトリウム及び重亜硫酸ナトリウムを仕込み溶解する。5-エビゲンタマイシンC<sub>1a</sub>硫酸塩を仕込み溶解する。バッチ容積が50.0 Lになるまで注射用水を添加し、均一になるまで攪拌する。

無菌条件下で溶液を適当な細菌ろ過器でろ過し、ろ液を充填タンクに捕集する。

ろ液を、滅菌し、発熱物質を含有しない複数投薬アンプルに無菌状態で充填し、栓をして封じる。

行なわれる。特許請求の範囲第1項または上記(1)記載の方法。

- (3) 出発化合物中に二重結合が存在し5位におけるアジド基の還元が液体アンモニア中アルカリ金属によつて行なわれる。特許請求の範囲第1項または上記(1)に記載の方法。
- (4) 保護基の除去が塩基水溶液により、または、アセタールもしくはケタールが存在する場合には弱酸水溶液により行なわれる上記(1)〜(3)のいずれかに記載の方法。
- (5) ジメチルホルムアミドとの反応がテトラアルキルアンモニウムアルカノエートの存在下で行なわれる特許請求の範囲第2項記載の方法。
- (6) テトラアルキルアンモニウムアルカノエートはテトラ-*n*-ブチルアンモニウムアセテートであ

る上記(5)記載の方法。

- (7)  $X_1'$  が炭素原子8個までの炭化水素-スルホニルオキシまたはそのハロゲン誘導体またはニトロベンゼンスルホニルオキシである特許請求の範囲第2項または上記(5)~(6)のいずれかに記載の方法。

- (8)  $X_1'$  がメタンスルホニルオキシである特許請求の範囲第2項または上記(5)~(7)のいずれかに記載の方法。

- (9) 保護基の除去は、塩基水溶液により、または還元的分解を受けやすい保護基が存在するときは、触媒の存在下水素によりあるいは液体アンモニア中アルカリ金属により、次いで塩基水溶液による処理により行なわれ、更に保護基がアセタールもしくはケタールである場合には酸水溶液により行なわれる特許請求の範囲第2項または上記(5)~(8)

- 04 アルカリ金属ホウ水素化物がリチウム・トリス-sec-ブチルボロハイドライドである特許請求の範囲第3項または上記03に記載の方法。

- 05 保護基の除去が塩基水溶液により行なわれるか、または還元的分解を受けやすい保護基が存在するときは、触媒の存在下で水素と、または液体アンモニア中アルカリ金属と反応させ、次いで、塩基水溶液で処理し、保護基のいずれかがアセタールまたはケタールであるときは、次いで酸水溶液で処理することにより行なわれる、<sup>16</sup> 上記04~07のいずれかに記載の方法。 (特許請求の範囲第3項および24)

- 06 シンマイシンの誘導体がいられ、式Nで表わされる1,3-ジアミノシクリトール部分におけるRが水素である特許請求の範囲第2項または上記03~05のいずれかに記載の方法。

のいずれかに記載の方法。

- 00 シンマイシンの誘導体がいられ、かつ式Mで表わされる1,3-ジアミノシクリトール部分におけるRが水素である特許請求の範囲第2項または上記(5)~(9)のいずれかに記載の方法。

- 01 シンマイシンの誘導体がいられ、かつ式Mで表わされる1,3-ジアミノシクリトール部分におけるRが $-CH_2Y$  (式中、Yは上記と同一の意義を<sup>17</sup> 特許請求の範囲第2項に於ける定義を有する。)である特許請求の範囲第2項または上記(5)~(9)のいずれかに記載の方法。

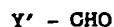
- 02  $-CH_2Y$  基がエチルである上記01記載の方法。

- 03 酸化剤は四酸化ルテニウム、アセトン中のクロム酸及びジクロルメタン中の三酸化クロム-ピリジン錯体からなる群より選ばれる特許請求の範囲第3項に記載の方法。

- 07 シンマイシン誘導体がいられ、式Nで表わされる1,3-ジアミノシクリトール部分におけるRが $-CH_2Y$ 基 (式中、Yは上記におけると同一の意義を<sup>18</sup> 特許請求の範囲第3項に於ける定義を有する。)である、特許請求の範囲第3項または上記03~05のいずれかに記載の方法。

- 08  $-CH_2Y$  基がエチルである上記07記載の方法。

- 09 Rが水素である、得られた化合物のアルキル化は、1位以外の任意の位置にアミノ保護基を有し、いてもよい該化合物を、式



(式中、 $Y'$  は特許請求の範囲1, 2および3のいずれかにおけるYについてと同一の意義を有する。)で表わされ、存在する任意のアミノまたはヒドロキシ基が保護されていてもよいアルデヒドで水素化合物供与体還元剤の存在下で処理し、必要ならば

次いで分子中に存在する全ての保護基を除去する、特許請求の範囲 1、2 および 3 のいずれかに記載の方法。

②1 アミノ基が遊離形態にある化合物を、全てのアミノ基が保護されており全てのヒドロキシ基が遊離形態にあるアルデヒドで処理する上記②9記載の方法。

②2 反応が pH 1~11 の範囲で行なわれる上記②9または②1記載の方法。

②3 反応が pH 2.5~3.5 の範囲で行なわれる上記②9~②1のいずれかに記載の方法。

②4 水素化物供与体還元剤がジアルキルアミノボラン、テトラアルキルアンモニウムシアノホウ水素化物、アルカリ金属シアノホウ水素化物またはアルカリ金属ホウ水素化物である上記②9~②1のい

記載の方法。

②5 1-アミノ基はトリフルオロメチルスルホニル誘導体の形でアルキル化される上記②4記載の方法。

②6 1-アミノ基はジ-(2-シアノエチル)誘導体の形でアルキル化される上記②4記載の方法。

②7 アルキル化剤はアルキルフルオルスルホネート、硫酸ジアルキルまたはヨウ化アルキルである上記②4~②6のいずれかに記載の方法。

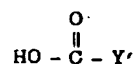
③0 R が水素である得られた化合物をアルキル化して R が  $-\text{CH}_2\text{Y}$  基 (式中、Y は特許請求の範囲第 1、2 および 3 のいずれかにおけると同一の意義を有する。) であり、かつ特許請求の範囲第 1 項の式 I における X がヒドロキシまたはアミノである化合物を得ることは、1 位以外の任意の位置にアミノ保護基を有していてもよい化合物を、式

れかに記載の方法。

③1 化合物を 1 当量の水素化物供与体還元剤の存在下少なくとも 1 当量のアルデヒドで処理する、上記②9~②1のいずれかに記載の方法。

③2 R が水素である、得られた化合物をアルキル化して R が炭素原子 5 個までの直鎖状アルキル基である化合物を得ることは、1 位以外の任意の位置にアミノ保護基が導入され、かつ 1 位のアミノ基が活性化状態にあつてもよい化合物を炭素原子 5 個までの直鎖状アルキル基及び離脱基を有するアルキル化剤で処理し、保護基を除去し、必要ならば次いで分子中に存在する活性化基を除去することにより行なわれる特許請求の範囲 1、2 および 3 のいずれかに記載の方法。

③3 遊離の 1-アミノ基がアルキル化される上記②



(式中、Y' は特許請求の範囲第 1、2 または 3 のいずれかにおける Y についてと同一の意義を有する。) で表わされ、かつ存在する任意のアミノまたはヒドロキシ基が保護されていてもよい酸 (カルボジイミドの存在下) 及び該酸の反応性誘導体から選ばれたアシル化剤で処理し分子中に存在する全ての保護基を除去し、得られた 1-N-アシル誘導体をアミド還元水素化物試薬で処理することから成る特許請求の範囲 1、2 および 3 のいずれかに記載の方法。

③4 酸の反応性誘導体がアシル化剤として用いられる上記③3記載の方法。

③5 酸の反応性誘導体はエステル、アジド、イミタ

ゾール誘導体または無水物である上記(30)または(31)記載の方法。

(33) アシル化剤で処理される化合物は酸付加塩の形成により一部中和される上記(30)~(32)のいずれかに記載の方法。

(34) アシル化剤で処理される化合物は $(n-1)$ 当量の酸(但し、 $n$ は分子中のアミノ基の数を示す。)により中和される上記(30)~(32)のいずれかに記載の方法。

(35) アミノ還元水素化合物試薬は水素化アルミニウムまたはホウ水素化アルミニウムである上記(30)~(34)のいずれかに記載の方法。

(36) 酸  $\text{HO}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Y}$  の反応性誘導体が使用される特許請求の範囲第4項記載の方法。

(37) 酸  $\text{HO}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Y}$  の反応性誘導体はエステル、ア

ジド、イミダゾール誘導体または無水物である、

特許請求の範囲第4項または上記(33)記載の方法。

(38) アシル化剤で処理される4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン誘導体は酸付加塩の形成により一部中和される、特許請求の範囲第4項または上記(30)~(37)のいずれかに記載の方法。

(39) アシル化剤で処理される4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン誘導体は $(n-1)$ 等量の酸(但し、 $n$ は分子中のアミノ基の数を示す。)で中和される、特許請求の範囲第4項または上記(30)~(38)のいずれかに記載の方法。

(40) 実質的に本明細書中に記載された上記(1)~(39)のいずれかに記載の方法。

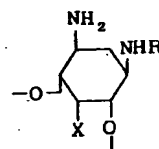
特許請求の範囲第1, 2, 3, 4項および

1/2407  
5/2407

特許請求の範囲第1, 2, 3, 4項および

(41) 実質的に本実施例中のいずれかに記載された上記(1)~(39)のいずれかに記載の方法。

(42) 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類であるゲンタマイシンA, ゲンタマイシンB, ゲンタマイシンB<sub>1</sub>, ゲンタマイシンC<sub>1</sub>, ゲンタマイシンC<sub>1a</sub>, ゲンタマイシンC<sub>2</sub>, ゲンタマイシンC<sub>2a</sub>, ゲンタマイシンC<sub>2b</sub>, ゲンタマイシンX<sub>2</sub>, トブラマイシン, ペルダマイシン, カナマイシンA, カナマイシンB, 3',4'-ジデオキシカナマイシンB, 抗生物質G-52, 抗生物質66-40B, 抗生物質66-40D, 抗生物質G-418, 抗生物質JI-20A, 抗生物質JI-20B及びシソマイシンの誘導体で、その2-デオキシストレブタミン部分が、式、

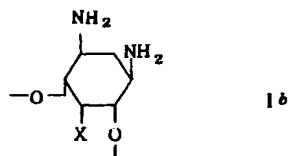


I

[式中、Rは水素または $-\text{CH}_2\text{Y}$ 基(式中、Yは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、アミノヒドロキシアルキル、N-アルキルアミノヒドロキシアルキル、フェニル、ベンジルまたはトリルであり、該脂肪族残基は7個以下の炭素原子を有し、かつアミノ及びヒドロキシで置換されている場合は異なる炭素原子上で置換されている。)であり、そしてXはヒドロキシ、アジドまたはアミノであり、かつシソマイシン誘導体の場合は置

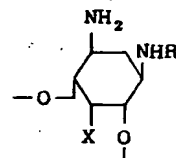
換基Xはアジドまたはアミノ基である。]で表わされる1,3-ジアミノシクリトールで置換された前記誘導体及びその薬学的に適当な酸付加塩。

(43) 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミン類である。ゲンタマイシンA, ゲンタマイシンB, ゲンタマイシンB<sub>1</sub>, ゲンタマイシンC<sub>1</sub>, ゲンタマイシンC<sub>1a</sub>, ゲンタマイシンC<sub>2</sub>, ゲンタマイシンC<sub>2a</sub>, ゲンタマイシンC<sub>2b</sub>, ゲンタマイシンX<sub>2</sub>, トブラマイシン, ベルタマイシン, カナマイシンA, カナマイシンB, 3,4-ジデオキシカナマイシンB, 抗生物質G-52, 抗生物質66-40B, 抗生物質66-40D, 抗生物質G-418, 抗生物質JI-20A, 抗生物質JI-20B及びシソマイシンの誘導体で、その2-デオキシストレプタミン部分が、式、



(式中、Xはヒドロキシである。)で表わされる1,3-ジアミノシクリトールによつて置きかえられた前記誘導体及びその薬学的に適当な酸付加塩。

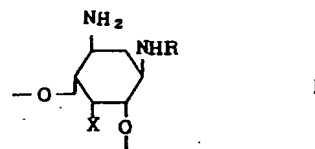
(44) 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミン類であるゲンタマイシンA, ゲンタマイシンB, ゲンタマイシンB<sub>1</sub>, ゲンタマイシンC<sub>1</sub>, ゲンタマイシンC<sub>1a</sub>, ゲンタマイシンC<sub>2</sub>, ゲンタマイシンC<sub>2a</sub>, ゲンタマイシンC<sub>2b</sub>, ゲ



(式中、Xはアジドまたはアミノである。)で表わされる1,3-ジアミノシクリトールによつて置きかえられた前記誘導体及びその薬学的に適当な酸付加塩。

(44) 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミン類であるゲンタマイシンA, ゲンタマイシンB, ゲンタマイシンB<sub>1</sub>, ゲンタマイシンC<sub>1</sub>, ゲンタマイシンC<sub>1a</sub>, ゲンタマイシンC<sub>2</sub>, ゲンタマイシンC<sub>2a</sub>, ゲンタマイシンC<sub>2b</sub>, ゲンタマイシンX<sub>2</sub>, 3',4'-ジデオキシカナマイシンB, 抗生物質G-52, 抗生物質66-40B, 抗

ンタマイシンX<sub>2</sub>, トブラマイシン, ベルタマイシン, カナマイシンA, カナマイシンB, 3',4'-ジデオキシカナマイシンB, 抗生物質G-52, 抗生物質66-40B, 抗生物質66-40D, 抗生物質G-418, 抗生物質JI-20A, 抗生物質JI-20B及びシソマイシンの誘導体で、その2-デオキシストレプタミン部分が、式、



(式中、Rは-CH<sub>2</sub>Y基(式中、Yは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、アミノヒドロ

キシアルキル、N-アルキルアミノヒドロキシアルキル、フェニル、ベンジルまたはトリルであり、該脂肪族残基は7個までの炭素原子を有し、かつアミノ及びヒドロキシで置換されている場合は異なる炭素原子上で置換されている。)であり、そしてXはアジドまたはアミノである。]で表わされる1,3-ジアミノシクリトールによつて置きかえられた前記誘導体及びその薬学的に適当な酸付加塩。

(例) 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類であるゲンタマイシンA、ゲンタマイシンB、ゲンタマイシンB<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1a</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2a</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2b</sub>、ゲンタマイシンX<sub>2</sub>、トブラマイシン、ベルダマイ

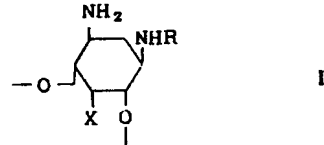
シ、該脂肪族残基は7個までの炭素原子を有し、かつアミノ及びヒドロキシで置換されている場合は異なる炭素原子上で置換されている。)であり、そしてXはヒドロキシである。]で表わされる1,3-ジアミノシクリトールによつて置きかえられた前記誘導体及びその薬学的に適当な酸付加塩。

(例) Rは水素または炭素原子4個までのアルキルである上記(例)記載の化合物及びその薬学的に適当な酸付加塩。

(例) Rは水素またはエチルである上記(例)記載の化合物及びその薬学的に適当な酸付加塩。

(例) 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類の誘導体は4-O-アミノグリコシル-6-O-ガラサミニル-2-デオキシストレブタミン類であるゲンタマイシンB、

シン、カナマイシンA、カナマイシンB、3',4'-ジデオキシカナマイシンB、抗生物質G-52、抗生物質66-40B、抗生物質66-40D、抗生物質G-418、抗生物質JI-20A及び抗生物質JI-20Bの誘導体で、その2-デオキシストレブタミン部分が、式、



[式中、Rは-CH<sub>2</sub>Y基(式中、Yは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、アミノヒドロキシアルキル、N-アルキルアミノヒドロキシアルキル、フェニル、ベンジル、またはトリルであ

ゲンタマイシンB<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1a</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2a</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2b</sub>、ゲンタマイシンX<sub>2</sub>、ベルダマイシン、抗生物質G-52、抗生物質G-418、抗生物質JI-20A、抗生物質JI-20B及びシソマイシンの誘導体で、式I中Rが上記(例)、(例)および(例)のいずれかにおける同一の意義を有し、Xが上記(例)における同一の意義を有する、上記(例)、(例)および(例)のいずれかに記載の化合物及びその薬学的に適当な酸付加塩。

(例) 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類の誘導体は4-O-アミノグリコシル-6-O-ガラサミニル-2-デオキシストレブタミン類であるゲンタマイシンC<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1a</sub>、ベルダマイシン及びシソマイ

- シンの誘導体で、式 I 中 R が水素であり、X がアジドまたはアミノである、上記の記載の化合物及びその薬学的に適当な酸付加塩。
- 60) 4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミン類の誘導体は 4-0-アミノグリコシル-6-0-カロサミニル-2-デオキシストレプタミン類であるゲンタマイシン C<sub>1</sub>, ゲンタマイシン C<sub>1a</sub>, ゲンタマイシン C<sub>2</sub>, ベルダマイシン及び抗生物質 G-418 の誘導体で、式 I 中 R が水素またはエチルであり、X がヒドロキシである上記の記載の化合物及びその薬学的に適当な酸付加塩。
- 62) R が水素である上記 60) 記載の化合物及びその薬学的に適当な酸付加塩。
- 63) 5-エビゲンタマイシン B 及びその薬学的に適当な酸付加塩。
- 64) 5-エビベルダマイシン及びその薬学的に適当な酸付加塩。
- 65) 5-エビ-抗生物質 G-52 及びその薬学的に適当な酸付加塩。
- 66) 5-エビ-抗生物質 G-418 及びその薬学的に適当な酸付加塩。
- 67) 5-エビ-抗生物質 JI-20A 及びその薬学的に適当な酸付加塩。
- 68) 5-エビ-抗生物質 JI-20B 及びその薬学的に適当な酸付加塩。
- 69) 5-エビ-抗生物質 66-40D 及びその薬学的に適当な酸付加塩。
- 70) 5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン C<sub>1</sub> 及びその薬学的に適当な酸付加塩。
- 71) 5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン C<sub>1a</sub> 及びその薬学的に適当な酸付加塩。
- 72) 5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン C<sub>2</sub> 及びその薬学的に適当な酸付加塩。
- 73) 5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン C<sub>2a</sub> 及びその薬学的に適当な酸付加塩。
- 74) 5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイシン C<sub>2b</sub> 及びその薬学的に適当な酸付加塩。
- 75) 5-エビ-アミノ-5-デオキシシソマイシン及びその薬学的に適当な酸付加塩。
- 76) 5-エビ-アミノ-5-デオキシベルダマイシン及びその薬学的に適当な酸付加塩。
- 77) 5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質 G-52 及びその薬学的に適当な酸付加塩。
- 78) 5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質 66-40D 及びその薬学的に適当な酸付加塩。
- 79) 5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質 66-40D 及びその薬学的に適当な酸付加塩。
- 80) 5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質 66-40D 及びその薬学的に適当な酸付加塩。

66 5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1</sub> 及びその薬学的に適當な酸付加塩。

67 5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>1a</sub> 及びその薬学的に適當な酸付加塩。

68 5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>2</sub> 及びその薬学的に適當な酸付加塩。

69 5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>2a</sub> 及びその薬学的に適當な酸付加塩。

70 5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイシンC<sub>2b</sub> 及びその薬学的に適當な酸付加塩。

81 5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイシン 及びその薬学的に適當な酸付加塩。

82 5-エビ-アジド-5-デオキシベルダマイシン 及びその薬学的に適當な酸付加塩。

83 5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質G

-52 及びその薬学的に適當な酸付加塩。

84 5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質66-40D 及びその薬学的に適當な酸付加塩。

85 特許請求の範囲第1項、2項、および上記(1)～(84)のいずれかに記載の方法により製造された上記(84)～(84)のいずれかに記載の化合物。

86 特許請求の範囲第1項および上記(40)、(41)のいずれかに記載の方法により製造された5-エビシソマイシン。

87 特許請求の範囲第2項または上記(5)～(11)、特許請求の範囲第3項または上記(13)～(19)、(40)及び(41)のいずれかに記載の方法により製造された5-エビシソマイシン。

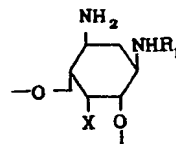
88 特許請求の範囲第2項中の式Iaの1,3-ジアミノシクリトール部分において、Rは-CH<sub>2</sub>Y基

(式中、Yは特許請求の範囲第2項における同一の意義を有する。)であり、X<sub>1</sub>は特許請求の範囲第2項における同一の意義を有し、特許請求の範囲第2項および上記(5)～(11)、特許請求の範囲第3項および上記(13)～(19)、(40)及び(41)のいずれかに記載された方法により製造されたシソマイシン誘導体。

89 特許請求の範囲第2項および上記(5)～(89)、(40)及び(41)のいずれかに記載された方法により製造された1-N-エチル-5-エビシソマイシン。

90 4,6-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類であるゲンタマイシンA、ゲンタマイシンB、ゲンタマイシンB<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1</sub>、ゲンタマイシンC<sub>1a</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2a</sub>、ゲンタマイシンC<sub>2b</sub>、ゲンタ

マイシンX<sub>2</sub>、トブラマイシン、ベルダマイシン、カナマイシンA、カナマイシンB、3',4'-ジデオキシカナマイシンB、抗生物質G-52、抗生物質66-40B、抗生物質66-40D、抗生物質G-418、抗生物質JI-20A、抗生物質JI-20B及びシソマイシンの誘導体で、その2-デオキシストレブタミン部分が、式、



V

[式中、R<sub>1</sub>は-C(=O)-Y (式中、Yは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、アミノヒドロ



キシアルキル、N-アルキルアミノヒドロキシアルキル、フェニル、ベンジルまたはトリルであり、該脂肪族残基は7個までの炭素原子を有し、かつアミノ及びヒドロキシで置換されている場合は異なる炭素上で置換されている。)であり、そしてXはヒドロキシ、アジドまたはアミノであり、かつソマイシン誘導体の場合は置換基Xはアジドまたはアミノである。)で表わされる1,3-ジアミノシクリトールによつて置換された前記誘導体及びその薬学的に適当な酸付加塩。

(91) Xは上記(90)におけると同一の意義を有し、R<sub>1</sub>はアセチルである上記(90)記載の化合物及びその薬学的に適当な酸付加塩。

(92) Xは上記(90)におけると同一の意義を有し、R<sub>1</sub>はS-4-アミノ-2-ヒドロキシブチルである

(93) 本明細書、特にその実施例に関連して実質的に記載された上記(93)記載の組成物。

(94) 活性成分が治療投与目的に適した形態にされている上記(93)~(94)のいずれかに記載の薬学的組成物を製造する方法。

(100) 活性成分が薬学的担体または賦形剤と混合される、上記(94)記載の方法。

(101) 上記(94)または(100)に記載された方法により製造された薬学的組成物。

(102) 感染しやすい細菌感染にかかった温血動物に無毒で抗菌活性のある量の上記(94)~(94)のいずれかに記載された化合物を投与することからなる、このような動物における抗菌反応を誘発する方法。

特開 昭52-244 (80)

る上記(90)記載の化合物及びその薬学的に適当な酸付加塩。

(93) Xは上記(90)におけると同一の意義を有し、R<sub>1</sub>はS-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオンである上記(90)記載の化合物及びその薬学的に適当な酸付加塩。

(94) 特許請求の範囲第4項および上記(93)~(94)のいずれかに記載された方法により製造された上記(93)~(94)のいずれかに記載の化合物。

(95) 活性成分として上記(94)記載の少なくとも1種の化合物及び薬学的担体または賦形剤を含有している薬学的組成物。

(96) 単位投薬形態をしている上記(95)記載の組成物。

(97) 活性成分は上記(93)~(94)のいずれかに記載された化合物である上記(96)または(96)に記載の組成物。

## 6. 添付書類の目録

- |               |            |
|---------------|------------|
| (1) 優先権主張宣言書  | 一通         |
| (2) 委任状及訳文    | 各一通        |
| (3) 優先権証明書及訳文 | 各四通(追つて補充) |
| (4) 明細書       | 一通         |

## 7. 前記以外の代理人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大手町ビル206号室

氏 名 (6355) 弁理士 池 永 光 弥

住 所 同 所

氏 名 (7750) 弁理士 戸 水 辰 男

手 続 補 正 書

昭和50年12月 9 日

特許庁長官 廣 藤 英 雄 様

1. 書 件 の 表 示

昭和50年11月25日提出の特許出願

2. 発 明 の 名 称

ブノイドトリサツカロイド類の製造法

3. 補正をする者

出願人の代表者 出願人

住 所

名 称 シエリコ・リミテッド

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大手町ビル 206号室

氏 名 (2770) 井澤士 満 茂 彦

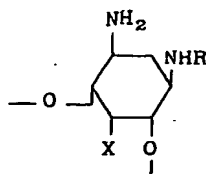
5. 補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」の項

6. 補正により増加する発明の数 2

特 許 庁

mycin), ベルダマイシン(verdamycin), カナマイシン(kanamycin)A, カナマイシン(kanamycin)B, 3',4'-ジデオキシカナマイシン(3',4'-di-deoxykanamycin)B, 抗生物質(Antibiotic)G-52, 抗生物質(Antibiotic)66-40B, 抗生物質(Antibiotic)66-40D, 抗生物質(Antibiotic)G-418, 抗生物質(Antibiotic)JI-20A, 抗生物質(Antibiotic)JI-20B 及びシソマイシン(sisomicin)の誘導体で、その2-デオキシストレブタミン部分が式



I

7. 補正の内容

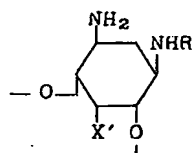
(1) 特許請求の範囲を下記の様に補正する。た

だし、補正前の特許請求の範囲第2項は補正後の特許請求の範囲第6項に対応し、また補正前の第3項は補正後の特許請求の範囲第15項に対応し、同様に、補正前の第4項は補正後の特許請求の範囲第39項に対応する。

「(1) 4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類であるゲンタマイシン(gentamicin)A, ゲンタマイシン(gentamicin)B, ゲンタマイシン(gentamicin)B<sub>1</sub>, ゲンタマイシン(gentamicin)C<sub>1</sub>, ゲンタマイシン(gentamicin)C<sub>1a</sub>, ゲンタマイシン(gentamicin)C<sub>2</sub>, ゲンタマイシン(gentamicin)C<sub>2a</sub>, ゲンタマイシン(gentamicin)C<sub>2b</sub>, ゲンタマイシン(gentamicin)X<sub>2</sub>, トブラマイシン(tobra-

mycin) 〔式中、Rは水素または-CH<sub>2</sub>Y基(式中、Yは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、アミノヒドロキシアルキル、N-アルキルアミノヒドロキシアルキル、フェニル、ベンジルまたはトリルであり、酸脂肪族残基は7個以下の炭素原子を有し、かつ、アミノ及びヒドロキシで置換されている場合は異なる炭素原子上で置換されている。)であり、そしてXはヒドロキシ、アジドまたはアミノであり、かつシソマイシン誘導体の場合は置換基XはRが-CH<sub>2</sub>Y基であるときにはアジドまたはアミノである。〕で表わされる1,3-ジ-アミノシクロリールによつて置換された前記誘導体、及びその実学的に相当な鏡像対体の製造方

法において、上記の4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミン類中の1個の誘導体で、その2-デオキシストレプタミン部分が、式、



II

(式中、Rは上記と同一の意義を有し、そしてX'はヒドロキシまたはアジドである。)で表わされる1,3-ジ-アミノシクリトールによつて置換され、かつ5位を除き全ての位でN基及びO基が保護されている化合物から保護基を除去し、置換基Xがアミノである4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミンの誘導体を所望する場合には、保護基の除去の前後いず

れかで5位のアジド基の還元を行ない、かつ、所望の場合には、Rが水素である化合物をアルキル化することによりRが-CH<sub>2</sub>Y基(式中、Yは上記と同一の意義を有する。)である化合物を得、次いでその誘導体化合物をそのまままたは化学的に適当な置付加塩として単離することを特徴とする前記製造方法。

(2) 式Iで表わされる1,3-ジアミノシクリトール部分中のXがアジドまたはアミノであり、Rが前記第1項におけると同一の意義を有する前記第1項の方法。

(3) 出発化合物が不飽和結合を有さず、5位におけるアジド基の還元が触媒の存在下水素により行なわれる、前記第1項または第2項に記載の方法。

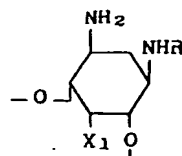
(4) 出発化合物中に二重結合が存在し5位におけ

るアジド基の還元が変性アンモニア中アルカリ金属によつて行なわれる、前記第1項または第2項に記載の方法。

(5) 保護基の除去が塩基水解により、または、アセタールもしくはケタールが存在する場合には稀水溶液により行なわれる前記2項~4項のいずれかに記載の方法。

(6) 4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミン類であるゲンタマイシン(gentamicin)A, ゲンタマイシン(gentamicin)B, ゲンタマイシン(gentamicin)B1, ゲンタマイシン(gentamicin)C1, ゲンタマイシン(gentamicin)C1a, ゲンタマイシン(gentamicin)C2, ゲンタマイシン(gentamicin)C2a, ゲンタマイシン(gentamicin)C2b, ゲンタマイシン

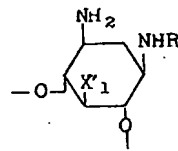
(gentamicin)X2, トブラマイシン(tobramycin), ベルダマイシン(verdamycin), カナマイシン(kanamycin)A, カナマイシン(kanamycin)B, 3',4'-ジデオキシカナマイシン(3',4'-dideoxy-kanamycin)B, 抗生物質(Antibiotic)G-52, 抗生物質(Antibiotic)66-40B, 抗生物質(Antibiotic)66-40D, 抗生物質(Antibiotic)3-41B, 抗生物質(Antibiotic)JI-20A, 抗生物質(Antibiotic)JI-20B及びシソマイシン(sisomicin)の誘導体で、その2-デオキシストレプタミン部分が、式、



Ia

(式中、Rは水素または-CH<sub>2</sub>Y(式中、Yは水素、

アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、アミノヒドロキシアルキル、N-アルキルアミノヒドロキシアルキル、フェニル、ベンジルまたはトリルであり、接脂防痰残基は7個以下の炭素原子を有し、かつアミノ及びヒドロキシで置換されている場合は異なる炭素原子上で置換されている。)であり、そして $X_1$ はヒドロキシである。)で置換される1,3-ジ-アミノシクリトールによつて置換された前記誘導体、及びその化学的に適当な緩付加塩の製造方法において上記の4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類中の1個の誘導体で、その2-デオキシストレブタミン部分が、式、



(式中、Rは上記と同一の置換を有し、そして $X_1$ は非置換または置換の炭化水素-スルホニルオキシである。)で置換される1,3-ジ-アミノシクリトールによつて置換され、かつ4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン誘導体のヒドロキシ及びアミノ基が逐元的分解または塩基性もしくは弱酸性加水分解を受けやすい基により保護されている化合物を約80~155℃の温度でジメチルホルムアミドで処理し、得られた化合物中の保護基を除去し、次いで所望ならば、Rが水素である化合物をアルキル化する

ことにより、Rが $-CH_2Y$ 基(式中、Yは上記と同一の置換を有する。)である化合物を得、この誘導体化合物をそのまままたは化学的に適当な緩付加塩として単離することを特徴とする前記製造方法。

(7) ジメチルホルムアミドとの反応がテトラアルキルアンモニウムアルカノエートの存在下で行なわれる前記第6項記載の方法。

(8) テトラアルキルアンモニウムアルカノエートはテトラ- $\alpha$ -ブチルアンモニウムアセテートである前記第7項に記載の方法。

(9)  $X_1$ が炭素原子8個までの炭化水素-スルホニルオキシまたはそのハロゲン誘導体またはニトロベンゼンスルホニルオキシである前記第6項ないし第8項のいずれかに記載の方法。

(10)  $X_1$ がメタンスルホニルオキシである前記第6項ないし第9項のいずれかに記載の方法。

(11) 保護基の除去は、塩基水溶液により、または逐元的分解を受けやすい保護基が存在するときは、触媒の存在下水素によりあるいは液体アンモニア中アルカリ金属により、次いで塩基水溶液による処理により行なわれ、更に保護基がアセタールもしくはケタールである場合には酸水溶液により行なわれる前記第6項ないし第10項のいずれかに記載の方法。

(12) シンマイシンの誘導体を用いられ、かつ式IIIで置換される1,3-ジアミノシクリトール部分におけるRが水素である前記第6項ないし第11項のいずれかに記載の方法。

(13) シンマイシンの誘導体を用いられ、かつ式III

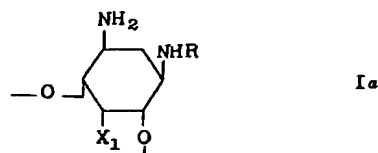
で置換される1,3-ジアミノシクリトール部分におけるRが $-\text{CH}_2\text{Y}$ （式中、Yは前記第6項における定義と同一の意義を有する。）である前記第6項ないし第11項のいずれかに記載の方法。

140  $-\text{CH}_2\text{Y}$ 基がエチル基であることから成る前記第13項の方法。

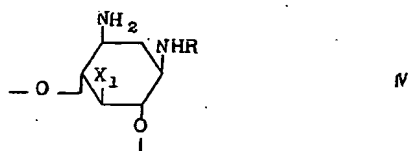
149 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類であるゲンタマイシン(gentamicin)A, ゲンタマイシン(gentamicin)B, ゲンタマイシン(gentamicin)B1, ゲンタマイシン(gentamicin)C1, ゲンタマイシン(gentamicin)C1a, ゲンタマイシン(gentamicin)C2, ゲンタマイシン(gentamicin)C2a, ゲンタマイシン(gentamicin)C2b, ゲンタマイシン(gentamicin)X2, トブラマイシン(tobramycin), ベルダマ

アルキルシクロアルキル, ヒドロキシアルキル, アミノアルキル, N-アルキルアミノアルキル, アミノヒドロキシアルキル, N-アルキルアミノヒドロキシアルキル, フェニル, ベンジルまたはトリルであり、該脂脂肪族残基は7個以下の炭素原子を有し、かつアミノ及びヒドロキシで置換されている場合は母なる炭素原子上で置換されている。）であり、そして $X_1$ はヒドロキシである。]で置換される1,3-ジアミノシクリトールによつて置換された前記誘導体、及びその薬学的に相当な酸付加塩の製造方法において、上記の4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類中の1種の誘導体で、その2-デオキシストレブタミン部分が、式、

特開 昭52-244 (84)  
イシン(verdamycin), カナマイシン(kanamycin)A, カナマイシン(kanamycin)B, 3',4'-ジ-デオキシカナマイシン(3',4'-di-deoxykanamycin)B, 抗生物質(Antibiotic)G-52, 抗生物質(Antibiotic)66-40B, 抗生物質(Antibiotic)66-40D, 抗生物質(Antibiotic)G-41B, 抗生物質(Antibiotic)JI-20A, 抗生物質(Antibiotic)JI-20B及びシソマイシン(sisomicin)の誘導体で、その2-デオキシストレブタミン部分が、式、



[式中、Rは水素または $-\text{CH}_2\text{Y}$ 基（式中、Yは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、



（式中、R及び $X_1$ は上記と同一の意義を有する。）で置換される1,3-ジアミノシクリトールによつて置換され、かつ4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン誘導体の5-ヒドロキシ基以外のアミノ及びヒドロキシ基が還元分解または塩基性もしくは弱酸性加水分解を受けやすい基により保護されている化合物を酸化剤と反応させ、得られたN-保護-O-保護-デヒドロ-4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミンをアルカリ金属ホウ水素化物と反応させ、得られた生成物中の保護

基を除き、次いで所望ならば、Rが水素である化合物をアルキル化することによりRが $-CH_2Y$ 基（式中、Yは上記と同一の意義を有する。）である化合物を得、この誘導体化合物をそのまままたは化学的に適当な酸付加塩として単離することを特徴とする前記製造方法。

116 酸化剤は四酸化ルテニウム、アセトン中のクロム酸及びジクロルメタン中の三酸化クロム-ピリジン錯体からなる群より選ばれる前記第15項に記載の方法。

117 アルカリ金属ホウ水素化合物がリチウム・トリス-*sec*-ブチルポロハイドライドである前記第15項または第16項に記載の方法。

118 保護基の除去が塩基水溶液により行なわれるか、または電元的分解を受けやすい保護基が存在

するときは、触媒の存在下で水素と、または液体アンモニア中アルカリ金属と反応させ、次いで、塩基水溶液で処理し、保護基のいずれかがアセタールまたはケタールであるときは、次いで酸水溶液で処理することにより行なわれる前記第15項ないし第17項のいずれかに記載の方法。

119 シンマイシン誘導体を用いられ、式IVで表わされる1,3-ジアミノシクリトール部分におけるRが水素である前記第15項ないし第18項のいずれかに記載の方法。

120 シンマイシン誘導体を用いられ、式IVで表わされる1,3-ジアミノシクリトール部分におけるRが $-CH_2Y$ 基（式中、Yは前記第15項における定義と同一の意義を有する。）である前記第15項ないし第18項のいずれかに記載の方法。

121  $-CH_2Y$ 基がエテルである前記第20項に記載の方法。

122 Rが水素である、得られた化合物のアルキル化は、1位以外の任意の位段にアミノ保護基を有していてもよい化合物を、式



（式中、Y'は前記第1項、6項および15項のいずれかにおけるYについての定義と同一の意義を有する。）で表わされ、存在する任意のアミノまたはヒドロキシ基が保護されていてもよいアルデヒドで水素化合物供与体還元剤の存在下で処理し、必要ならば次いで分子中に存在する全ての保護基を除去する、前記第1項、6項および15項のいずれかに記載の方法。

123 アミノ基が遊離形態にある化合物を、全ての

アミノ基が保護されており全てのヒドロキシ基が遊離形態にあるアルデヒドで処理する前記第22項に記載の方法。

124 反応がpH 1~11の範囲で行なわれる前記第22項または23項に記載の方法。

125 反応がpH 2.5~3.5の範囲で行なわれる前記第22項ないし第24項のいずれかに記載の方法。

126 水素化合物供与体還元剤がジアルキルアミノボラン、テトラアルキルアンモニウムシアノホウ水素化合物、アルカリ金属シアノホウ水素化合物またはアルカリ金属ホウ水素化合物である前記第22項ないし第25項のいずれかに記載の方法。

127 化合物を1当量の水素化合物供与体還元剤の存在下少なくとも1当量のアルデヒドで処理する。

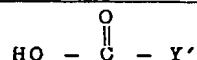
前記第22項ないし第26項のいずれかに記載の方法。

㉔ Rが水素である。得られた化合物をアルキル化してRが炭素原子5個までの直鎖状アルキル基である化合物を得ることは、1位以外の任意の位置にアミノ保護基が導入され、かつ1位のアミノ基が活性化状態にあつてもよい化合物を炭素原子5個までの直鎖状アルキル基及びヒドロキシ基を有するアルキル化剤で処理し、保護基を除去し、必要ならば欠いで分子中に存在する活性化基を除去することにより行なわれる前記第1項、6項および15項のいずれかに記載の方法。

㉕ 萘の1-アミノ基がアルキル化される前記第28項に記載の方法。

㉖ 1-アミノ基はトリフルオロメチルスルホニ

にアミノ保護基を有していてもよい化合物を、式



(式中、Y'は前記第1項、6項または15項のいずれかにおけるYについての定義と同一の意義を有する。)で表わされ、かつ存在する任意のアミノまたはヒドロキシ基が保護されていてもよい(カルボジイミドの存在下)及び該酸の反応性誘導体から選ばれたアシル化剤で処理し分子中に存在する全ての保護基を除去し、得られた1-N-アシル誘導体をアミド還元水素化物試薬で処理することから成る前記第1項、6項および15項のいずれかに記載の方法。

㉗ 酸の反応性誘導体がアシル化剤として用いられる前記第33項に記載の方法。

特開 昭52-244 (66)

ル誘導体の形でアルキル化される前記第28項記載の方法。

㉘ 1-アミノ基はジ-(2-シアノエチル)誘導体の形でアルキル化される前記第28項記載の方法。

㉙ アルキル化剤はアルキルフルオルスルホネート、置換ジアルキルまたはヨウ化アルキルである前記第28項ないし第31項のいずれかに記載の方法。

㉚ Rが水素である得られた化合物をアルキル化してRが-CH<sub>2</sub>Y基(式中、Yは前記第1項、第6項および第15項のいずれかにおける定義と同一の意義を有する。)であり、かつ前記第1項に記載の式IにおけるXがヒドロキシまたはアミノである化合物を得ることは、1位以外の任意の位置

㉛ 酸の反応性誘導体はエステル、アジド、イミダゾール誘導体または無水物である前記第33項または第34項に記載の方法。

㉜ アシル化剤で処理される化合物は酸付加塩の形成により一部中和される前記第33項ないし第35項のいずれかに記載の方法。

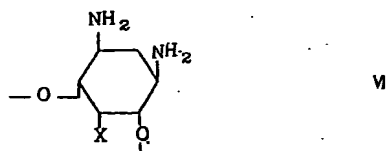
㉝ アシル化剤で処理される化合物は(n-1)当量の(但し、nは分子中のアミノ基の数を示す。)により中和される前記第33項ないし第36項のいずれかに記載の方法。

㉞ アミノ還元水素化物試薬は水素化アルミニウムまたはホウ水素化アルミニウムである前記第33項ないし第37項のいずれかに記載の方法。

㉟ 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレプタミン項であるゲンタマイシン

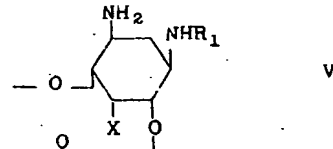
(gentamicin) A, ゲンタマイシン (gentamicin) B, ゲンタマイシン (gentamicin) B1, ゲンタマイシン (gentamicin) C1, ゲンタマイシン (gentamicin) C1a, ゲンタマイシン (gentamicin) C2, ゲンタマイシン (gentamicin) C2a, ゲンタマイシン (gentamicin) C2b, ゲンタマイシン (gentamicin) X2, トブラマイシン (tobramycin), ベルダマイシン (verdamicin), カナマイシン (kanamycin) A, カナマイシン (kanamycin) B, 3', 4'-ジデオキシカナマイシン (3', 4'-di-deoxykanamycin) B, 抗生物質 (Antibiotic) G-52, 抗生物質 (Antibiotic) 66-40 B, 抗生物質 (Antibiotic) 66-40 D, 抗生物質 (Antibiotic) G-418, 抗生物質 (Antibiotic) JI-20A, 抗生物質 (Antibiotic) JI-20B, 及びシソマイシン

り、かつシソマイシン (sisomicin) の誘導体の場合は置換基 X はアジドまたはアミノである。] で表わされる 1,3-ジ-アミノシクリトールによつて置換された前記誘導体及びその薬学的に適当な液付加塩の製造方法において上記の 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類中の 1 個の誘導体で、その 2-デオキシストレブタミン部分が、式、

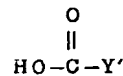


(式中、X は上記と同一の意義を有する。) で表わされる 1,3-ジ-アミノシクリトールによつて置換され、かつ 1 位以外の任意の位置にアミノ保護基を有していてもよい化合物を、式、

(sisomicin) の誘導体で、その 2-デオキシストレブタミン部分が、式、



(式中、R<sub>1</sub> は -C(=O)-Y 基 (式中、Y は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、アミノヒドロキシルアルキル、N-アルキルアミノヒドロキシルアルキル、フェニル、ベンジルまたはトリルであり、炭素原子数は 7 個以下の炭素原子を有し、かつアミノ及びヒドロキシで置換されている場合は異なる炭素原子上で置換されている。) であり、そして X はヒドロキシ、アジドまたはアミノであ



(式中、Y' は上記の Y についてと同一の意義を有し、かつ存在する任意のアミノまたはヒドロキシ基は保護されていてもよい。) で表わされる酸 (カルボジイミドの存在下) 及び該酸の反応性誘導体から選ばれたアシル化剤で処理し、欠いで必要ならば分子中に存在する全ての保護基を除去した後、目的とする誘導体化合物をそのまままたは液付加塩として単離することを特徴とする前記製造方法。

40 酸  $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{Y}'$  の反応性誘導体を使用される前記第 39 項に記載の方法。

41 酸  $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{Y}'$  の反応性誘導体はエステル、アジド、イミダゾール誘導体または無水物である。



前記第39項または前記第40項に記載の方法。

43 アミル化剤で処理される4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン誘導体は、炭付加塩の形成により一価中和される、前記第39項ないし第41項のいずれかに記載の方法。

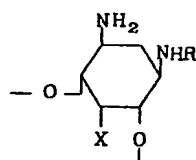
44 アシル化剤で処理される4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン誘導体は、(n-1)等量の塩(但し、nは分子中のアミノ基の数を示す。)で中和される、前記第39項ないし第42項のいずれかに記載の方法。

45 本発明的に本書中に記載された前記第1項ないし第43項のいずれかに記載の方法。

46 本発明的に本発明例中のいずれかに記載された前記第1項ないし第43項のいずれかに記載の方

法。

46 4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類であるゲンタマイシンA, ゲンタマイシンB, ゲンタマイシンB1, ゲンタマイシンC1, ゲンタマイシンC1a, ゲンタマイシンC2, ゲンタマイシンC2a, ゲンタマイシンC2b, ゲンタマイシンX2, トブラマイシン, ペルダマイシン, カナマイシンA, カナマイシンB, 3,4'-ジデオキシカナマイシンB, 抗生物質G-52, 抗生物質66-40B, 抗生物質66-40D, 抗生物質G-41B, 抗生物質JI-20A, 抗生物質JI-20B及びシソマイシンの誘導体で、その2-デオキシストレブタミン部分が、式、



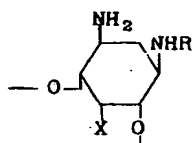
I

[式中、Rは水素または-CH<sub>2</sub>Y基(式中、Yは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、アミノヒドロキシアルキル、N-アルキルアミノヒドロキシアルキル、フェニル、ベンジルまたはトリルであり、該脂肪族残基は7個以下の炭素原子を有し、かつアミノ及びヒドロキシで置換されている場合は異なる炭素原子上で置換されている。)であり、そしてXはヒドロキシ、アジドまたはアミノであり、かつシソマイシン誘導体の場合は置

換基Xはアジドまたはアミノ基である。)で表わされる1,3-ジアミノシクロトリールで置換された前記誘導体及びその化学的に適当な炭付加塩。

47 4,6-ジ-0-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類である、ゲンタマイシンA, ゲンタマイシンB, ゲンタマイシンB1, ゲンタマイシンC1, ゲンタマイシンC1a, ゲンタマイシンC2, ゲンタマイシンC2a, ゲンタマイシンC2b, ゲンタマイシンX2, トブラマイシン, ペルダマイシン, カナマイシンA, カナマイシンB, 3,4-ジデオキシカナマイシンB, 抗生物質G-52, 抗生物質66-40B, 抗生物質66-40D, 抗生物質G-41B, 抗生物質JI-20A, 抗生物質JI-20B及びシソマイシンの誘導体で、その2-デオキシストレブタミン部

分が、式、

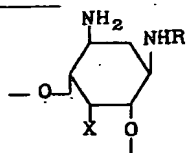


I b

(式中、Xはアジドまたはアミノである。)で表わされる1,3-ジアミノシクリトールによつて置かえられた前記誘導体及びその薬学的に相当な焼付加塩。

48 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類であるゲンタマイシンA, ゲンタマイシンB, ゲンタマイシンB1, ゲンタマイシンC1, ゲンタマイシンC1a, ゲンタマイシンC2, ゲンタマイシンC2a, ゲンタマイシンC2b, ゲンタマイシンX2, 3',4'-ジデオキシカナマイシンB, 抗生物質G-52, 抗生物

質G-52, 抗生物質66-40B, 抗生物質66-40D, 抗生物質G-418, 抗生物質JI-20A, 抗生物質JI-20B及びシソマイシンの誘導体で、その2-デオキシストレブタミン部分が、式、



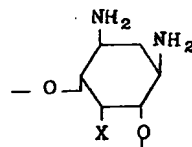
I

[式中、Rは-CH<sub>2</sub>Y基(式中、Yは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、アミノヒド

特開 昭52-244 (89)

質66-40B, 抗生物質66-40D, 抗生物

質G-418, 抗生物質JI-20A及び抗生物質JI-20Bの誘導体で、その2-デオキシストレブタミン部分が、式、



I b

(式中、Xはヒドロキシである。)で表わされる

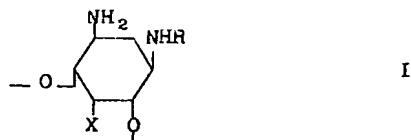
1,3-ジアミノシクリトールによつて置かえられた前記誘導体及びその薬学的に相当な焼付加塩。

49 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類であるゲンタマイシンA, ゲンタマイシンB, ゲンタマイシンB1, ゲンタマイシンC1, ゲンタマイシンC1a, ゲンタマイシンC2, ゲンタマイシンC2a, ゲンタマイ

シC2b, ゲンタマイシンX2, トブラマイシン, ペルダマイシン, カナマイシンA, カナマイシンB, 3',4'-ジデオキシカナマイシンB, 抗生物質G-52, 抗生物質66-40B, 抗生物質66-40D, 抗生物質G-418, 抗生物質JI-20A, 抗生物質JI-20B及びシソマイシンの誘導体で、その2-デオキシストレブタミン部分が、式、

50 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-デオキシストレブタミン類であるゲンタマイシンA, ゲンタマイシンB, ゲンタマイシンB1, ゲンタマイシンC1, ゲンタマイシンC1a, ゲンタマイシンC2, ゲンタマイシンC2a, ゲンタマイシンC2b, ゲンタマイシンX2, トブラマイシン, ペル

グンタマイシン、カナマイシンA、カナマイシンB、  
5', 4'-ジデオキシカナマイシンB、抗生物質G  
-52、抗生物質66-40B、抗生物質66-  
40D、抗生物質G-418、抗生物質J I -  
20A及び抗生物質J I -20Bの誘導体で、そ  
の2-デオキシストレブタミン部分が、式、



〔式中、Rは-CH<sub>2</sub>Y基(式中、Yは水素、アル  
キル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアル  
キルアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアル  
キル、N-アルキルアミノアルキル、アミノヒド  
ロキシアルキル、N-アルキルアミノヒドロキシ  
アルキル、フェニル、ベンジル、またはトリルであ

グンタマイシンB1、グンタマイシンC1、グンタマ  
イシンC1a、グンタマイシンC2、グンタマイシン  
C2a、グンタマイシンC2b、グンタマイシンX2、  
ベルダマイシン、抗生物質G-52、抗生物質G  
-418、抗生物質J I -20A、抗生物質J I  
-20B及びシソマイシンの誘導体で、式I中R  
が前記46項、51項および52項のいずれかに  
かける定義と同一の意義を有し、Xが前記第46  
項における定義と同一の意義を有する、前記第46  
項、51項および52項のいずれかに記載の化合  
物及びその薬学的に適當な塩付加塩。

64 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-  
デオキシストレブタミン類の誘導体は4-O-ア  
ミノグリコシル-6-O-ガロサミニル-2-デ  
オキシストレブタミン類であるグンタマイシンC1、

特開 昭52-244 (30)  
り、竣基助族殘基は7個までの炭素原子を有し、  
かつアミノ及びヒドロキシで置換されている場合  
は異なる炭素原子上で置換されている。)であり、  
そしてXはヒドロキシである。]で置わされる  
1,3-ジアミノシクロリトールによつて置きかえら  
れた前記誘導体及びその薬学的に適當な塩付加塩。

65 Rは水素または炭素原子4個までのアルキル  
である前記第46項に記載の化合物及びその薬学  
的に適當な塩付加塩。

66 Rは水素またはエチルである前記第46項に  
記載の化合物及びその薬学的に適當な塩付加塩。

67 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-  
デオキシストレブタミン類の誘導体は4-O-ア  
ミノグリコシル-6-O-ガロサミニル-2-デ  
オキシストレブタミン類であるグンタマイシンB、

グンタマイシンC1a、ベルダマイシン及びシソマ  
イシンの誘導体で、式I中Rが水素であり、Xが  
アジドまたはアミノである、前記第46項に記載  
の化合物及びその薬学的に適當な塩付加塩。

68 4,6-ジ-O-(アミノグリコシル)-2-  
デオキシストレブタミン類の誘導体は4-O-ア  
ミノグリコシル-6-O-ガロサミニル-2-デ  
オキシストレブタミン類であるグンタマイシンC1、  
グンタマイシンC1a、グンタマイシンC2、ベルダ  
マイシン及び抗生物質G-418の誘導体で、式  
I中Rが水素またはエチルであり、Xがヒドロキ  
シである前記第46項に記載の化合物及びその薬  
学的に適當な塩付加塩。

69 Rが水素である前記第55項に記載の化合物  
及びその薬学的に適當な塩付加塩。

57) 5-エビゲンタマイシンB及びその薬学的に  
適当な塩付加塩。

58) 5-エビゲンタマイシンB1及びその薬学的  
に適当な塩付加塩。

59) 5-エビゲンタマイシンC1及びその薬学的  
に適当な塩付加塩。

60) 5-エビゲンタマイシンC1a及びその薬学  
的に適当な塩付加塩。

61) 5-エビゲンタマイシンC2及びその薬学的  
に適当な塩付加塩。

62) 5-エビゲンタマイシンC2a及びその薬学的  
に適当な塩付加塩。

63) 5-エビゲンタマイシンC2b及びその薬学的  
に適当な塩付加塩。

64) 5-エビゲンタマイシンX2及びその薬学的

に適当な塩付加塩。

65) 5-エビベルダマイシン及びその薬学的に適  
当な塩付加塩。

66) 5-エビ-抗生物質G-52及びその薬学的  
に適当な塩付加塩。

67) 5-エビ-抗生物質G-418及びその薬学  
的に適当な塩付加塩。

68) 5-エビ-抗生物質J I-20A及びその薬  
学的に適当な塩付加塩。

69) 5-エビ-抗生物質J I-20B及びその薬  
学的に適当な塩付加塩。

70) 5-エビ-抗生物質66-40D及びその薬  
学的に適当な塩付加塩。

71) 5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイ  
シンC1及びその薬学的に適当な塩付加塩。

72) 5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイ  
シンC1a及びその薬学的に適当な塩付加塩。

73) 5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイ  
シンC2及びその薬学的に適当な塩付加塩。

74) 5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイ  
シンC2a及びその薬学的に適当な塩付加塩。

75) 5-エビ-アミノ-5-デオキシゲンタマイ  
シンC2b及びその薬学的に適当な塩付加塩。

(76) 5-エビ-アミノ-5-デオキシシソマイ  
シン及びその薬学的に適当な塩付加塩。

77) 5-エビ-アミノ-5-デオキシペンダマイ  
シン及びその薬学的に適当な塩付加塩。

78) 5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質  
G-52及びその薬学的に適当な塩付加塩。

79) 5-エビ-アミノ-5-デオキシ-抗生物質

66-40D及びその薬学的に適当な塩付加塩。

80) 5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイ  
シンC1及びその薬学的に適当な塩付加塩。

81) 5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイ  
シンC1a及びその薬学的に適当な塩付加塩。

82) 5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイ  
シンC2及びその薬学的に適当な塩付加塩。

83) 5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイ  
シンC2a及びその薬学的に適当な塩付加塩。

84) 5-エビ-アジド-5-デオキシゲンタマイ  
シンC2b及びその薬学的に適当な塩付加塩。

85) 5-エビ-アジド-5-デオキシシソマイ  
シン及びその薬学的に適当な塩付加塩。

86) 5-エビ-アジド-5-デオキシベルダマイ  
シン及びその薬学的に適当な塩付加塩。

前記 5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質  
G-52 及びその薬学的に適当な酸付加塩。

前記 5-エビ-アジド-5-デオキシ-抗生物質  
66-40D 及びその薬学的に適当な酸付加塩。

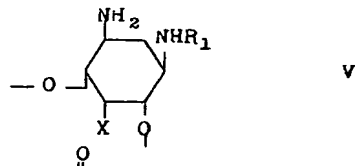
前記第1項ないし第38項、44項および45  
項のいずれかに記載された方法によつて製造され  
た前記第46項ないし第88項のいずれかに記載  
の化合物。

前記第1項、44項および45項のいずれか  
に記載された方法によつて製造された5-エビソ  
マイシン。

前記第6項ないし第12項、15項ないし19  
項44項および45項のいずれかに記載の方法に  
より製造された5-エビソマイシン。

前記第6項中の式 Ia の 1,5-ジアミノシク

G2b, ゲンタマイシン X2, トブラマイシン, ペ  
ルダマイシン, カナマイシン A, カナマイシン B,  
3',4'-ジデオキシカナマイシン B, 抗生物質 G-  
52, 抗生物質 66-40B, 抗生物質 66-40D,  
抗生物質 G-41B, 抗生物質 JI-20A, 抗生  
物質 JI-20B 及びシソマイシンの誘導体で、  
その 2-デオキシストレプタミン部分が、式、



[式中、R<sub>1</sub> は -C(=O)-Y (式中、Y は水素、アル  
キル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアル  
キルアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアル  
キル、N-アルキルアミノアルキル、アミノヒド  
ロキシアルキル、N-アルキルアミノヒドロキシ

特開 昭52-244 (昭2)

リトール部分において、R は -CH<sub>2</sub>Y (式中、Y  
は前記第6項における定義と同一の意味を有する)

であり、X<sub>1</sub> は前記第6項における定義と同一の  
意味を有し、前記第6項ないし第13項、15項  
ないし第20項、第22項ないし第38項、44  
項および45項のいずれかに記載された方法によ  
り製造されたシソマイシン誘導体。

前記第6項ないし第38項、44項および  
45項のいずれかに記載された方法によつて製造  
された 1-N-エチル-5-エビソマイシン。

4,6-O-(アミノグリコシル)-2-デオ  
キシストレプタミン類であるゲンタマイシン A,  
ゲンタマイシン B, ゲンタマイシン B<sub>1</sub>, ゲンタ  
マイシン C<sub>1</sub>, ゲンタマイシン C<sub>1a</sub>, ゲンタマ  
イシン C<sub>2</sub>, ゲンタマイシン C<sub>2a</sub>, ゲンタマイシン

アルキル、フェニル、ベンジルまたはトリルであ  
り、該脂肪族残基は7個までの炭素原子を有し、  
かつアミノ及びヒドロキシで置換されている場合  
は異なる炭素上で置換されている。)であり、そ  
してXはヒドロキシ、アジドまたはアミノであり、  
かつシソマイシン誘導体の場合は置換基Xはアジ  
ドまたはアミノである。]で表わされる 1,5-ジ  
アミノシクリトールによつて置換された前記誘導  
体及びその薬学的に適当な酸付加塩。

X は前記第94項における定義と同一の意味  
を有し、R<sub>1</sub> はアセチルである前記第94項に記  
載の化合物及びその薬学的に適当な酸付加塩。

X は前記第94項における定義と同一の意味  
を有し、R<sub>1</sub> は S-4-アミノ-2-ヒドロキシ  
ブチルである前記第94項に記載の化合物及びそ

の薬学的に適切な緩付加塩。

前記 X は前記第 94 項における定義と同一の意味を有し、 $R_1$  は S-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオニルである前記第 94 項に記載の化合物及びその薬学的に適切な緩付加塩。

前記第 39 項ないし第 45 項のいずれかに記載された方法により製造された前記第 94 項ないし第 97 項のいずれかに記載の化合物。

活性成分として前記第 46 項に記載の少なくとも 1 種の化合物及び薬学的担体または賦形剤を含有している薬学的組成物。

単位投与形態をしている前記第 99 項に記載の組成物。

(101) 活性成分は前記第 57 項ないし第 88 項のいずれかに記載された化合物である前記第 99 項

または第 100 項に記載の組成物。

(102) 本発明、特にその実施例に関連して薬学的に製造された前記第 99 項に記載の組成物。

(103) 活性成分が治療と目的に適した形態にされている前記第 99 項ないし第 102 項のいずれかに記載の薬学的組成物を製造する方法。

(104) 活性成分が薬学的担体または賦形剤と混合される、前記第 103 項に記載の方法。

(105) 前記第 103 項または 104 項に記載された方法により製造された薬学的組成物。

(106) 感染しやすい細菌感染にかかった温血動物に無毒で抗菌活性のある前記第 46 項ないし第 88 項のいずれかに記載された化合物を投与することからなる、このような動物における抗菌反応を誘発する方法。

優先権証明書送付書

昭和 57 年 / 月 27 日

特許庁長官 新藤 英雄 殿

出願人

名称 シェリコ・リミテッド

代理人

住所 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号  
新大手町ビル 206 号室

氏名 (2770) 弁理士 湯 浅 恭 三

| 種 別                | 特 許   | 実用新案        |
|--------------------|---|-------------|
| 出願番号               | 昭和 50 年特願第 141053 号                         |             |
| 外国名<br>および<br>出願番号 | アメリカ合衆国                                     | 第 5285923 号 |
|                    | アメリカ合衆国                                     | 第 5285933 号 |
|                    | アメリカ合衆国                                     | 第 6112893 号 |
|                    | アメリカ合衆国                                     | 第 6112903 号 |
| 発明<br>の名称<br>考案    | フソイドトリサッカロイド類の<br>製造法<br>特許<br>51.1.21<br>出 |             |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**